SCHUTZIMPFUNG
UND
SERUMTHERAPIE

ZWEITE AUFLAGE

VON

DR. ADOLF DIEUDONNÉ

22900252019

Med
K15692

Dr Ernst Schwarz

Schutzimpfung und Serumtherapie.

Schutzimpfung und Serumtherapie.

Zusammenfassende Übersicht

über die Immunitätslehre.

Von

Dr. **Adolf Dieudonné,**

kgl. bayer. Stabsarzt und Privatdocent an der Universität Würzburg.

Zweite, gänzlich umgearbeitete Auflage.

Leipzig,

Verlag von Johann Ambrosius Barth.

1900.

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung vorbehalten.

19663296

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY

Coll.	welMOmec
Call	
No.	CVJ

Vorwort zur ersten Auflage.

Durch die Einführung der Serumtherapie in die Praxis hat sich das Interesse für die Lehre von der Immunität auch weit über die bakteriologischen Kreise hinaus verbreitet. Die Litteratur über diesen Gegenstand ist im Laufe besonders der letzten Jahre derartig angewachsen und ausserdem in den verschiedensten Zeitschriften so zerstreut, dass es für den nicht speziell mit diesen Fragen beschäftigten Arzt schwierig ist, dieselbe zu übersehen. Wenn ich nun, einer Aufforderung der Verlagsbuchhandlung folgend, es unternehme, eine zusammenfassende Übersicht über den jetzigen Stand der Lehre von der Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie zu geben, so bin ich mir wohl bewusst, dass dieselbe bei dem grossen vorliegenden Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Speziell bei der Serumtherapie ist gerade in der allerneuesten Zeit unter dem Einfluss des Erfolges des Diphtherieheilserums eine wahre Hochfluth von teilweise nur vorläufigen Mitteilungen erschienen, von denen leicht die eine oder andere übersehen werden konnte. Trotzdem, hoffe ich, wird sich das Werkchen zur raschen Orientirung auf dem Gebiete der Immunitätslehre eignen.

Berlin, im September 1895.

A. Dieudonné.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Während bei der Herausgabe der ersten Auflage die eben zum Gemeingut der Ärzte gewordene Blutserumtherapie und passive Immunisirung im Vordergrund stand und daher besonders ausführlich behandelt werden musste, wurden in den letzten Jahren eine Reihe neuer, vielversprechender Methoden, so insbesondere die aktive Immunisirung bekannt, die in der vorliegenden Auflage eingehendere Berücksichtigung fanden. Bei dem riesigen Material, das gerade in der Immunitätslehre vorliegt, musste ich mich natürlich darauf beschränken, nur die Hauptzüge wiederzugeben und nur solche Punkte, die für den praktischen Arzt von besonderem Interesse sind, ausführlicher zu behandeln.

Würzburg, im November 1899.

A. Dieudonné.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 1

I. Natürliche Resistenz (angeborene Immunität).

A. Natürliche Bakterienresistenz 4

Ursachen der natürlichen Bakterienresistenz 6

B. Natürliche Giftresistenz 16

II. Natürlich erworbene Immunität.

Ursachen der natürlich und künstlich erworbenen Immunität . . . 20

A. Schutzstoffe bei erworbener Bakterienimmunität.

1. Die spezifisch baktericiden (bakteriolytischen) Stoffe (R. Pfeiffer) . 21

2. Die Agglutinine (M. Gruber und Durham) 25

3. Bakteriolytische Enzyme (Emmerich und Loew) 31

4. Antileukocidin (Denys und van de Velde) 37

B. Schutzstoffe bei erworbener Giftimmunität.

Antitoxine (Behring und Ehrlich) 38

III. Künstlich erworbene Immunität (Schutzimpfung).

A. Künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz (nicht spezifische Schutzimpfung)

1) durch nicht-bakterielle Stoffe 48

2) durch lebende Bakterien oder Bakterienprodukte anderer Art . 51

B. Künstliche spezifische Immunisirung 53

I. Aktive (isopathische) Immunisirung.

1. Schutzimpfung mit lebenden Krankheitserregern (Variolation, Cholera, Lungenseuche) 56

2. Schutzimpfung durch künstlich abgeschwächte lebende Krankheitserreger 58

a) durch hohe Temperatur (Milzbrand, Rauschbrand) 59

b) mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere (Pocken, Schweinerotlauf) 61

c) durch Eintrocknung (Hühnercholera, Tollwut, Schafpocken) . . 62

d) durch chemische Mittel (Porkosan) 66

e) durch sonstige physikalische Einwirkung (Sonnenlicht, Elektrizität u. a.) 67

3. Schutzimpfung mit abgetöteten Krankheitserregern 67

a) Cholera 67

b) Typhus 71

c) Pest 72

Seite

1. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten 78
a) mit den gelösten Bakterienzellsubstanzen (Proteinen) 78
Tuberkulin 78
Mallein 85
b) mit aus den Bakterienzellen durch besondere mechanische Eingriffe gewonnenen Produkten 86
Tuberkulin TR 86
Plasmine 89
5. Schutzimpfung mit Stoffwechselprodukten der Bakterien 92
II. Passive (antitoxische) Immunisirung 94
Immunisirungsmethoden 96
Diphtherie 97
Tetanus 109
Pest 116
Cholera 119
Brustseuche der Pferde 120
Rauschbrand 121
Schweineseuchen 122
Vaccine 123
III. Kombination der aktiven und passiven Immunisirung 125
Schweinerotlauf 125
Maul- und Klauenseuche 128
Rinderpest 131
Milzbrand 135

IV. Blutserumtherapie.

Diphtherie 139
Tetanus 150
Schlangengift 157
Tuberkulose 160
Botulismus 163
B. pyocyaneus-Infektion 164
Pest 165
Streptokokken-Infektionen 169
Cholera 172
Typhus 175
Pneumonie 176
Staphylokokken-Infektionen 178
Rinderpest 180
Tollwut 181
Febris recurrens 182
Syphilis. Lepra, Gelbfieber 183
Litteratur 185

Einleitung.

Unter Immunität verstehen wir die schon seit lange bekannte und alltäglich zu beobachtende Erscheinung, dass sich gewisse Individuen oder ganze Tierklassen unter genau denselben Bedingungen schädlichen Einflüssen gegenüber widerstandsfähig zeigen, welche für andere verderblich sind. Mit der Erforschung der Aetiologie der Infektionskrankheiten, die eine Isolirung der Krankheitserreger und dadurch die Gewinnung von künstlichem Impfmaterial ermöglichte, wurde die Lehre von der Immunität soweit gefördert, dass wir zur Zeit wenigstens einigermassen einen Einblick in die überaus komplizirten Verhältnisse erhalten haben und dass auch bereits praktisch wertvolle Resultate für die Bekämpfung einer Reihe von Infektionskrankheiten erzielt wurden. Mit der Zunahme unserer Kenntnisse zeigte sich, dass die Immunität keineswegs immer als ein einfacher, unteilbarer Vorgang zu betrachten ist, sondern oftmals aus einer Reihe von Komponenten zusammengesetzt sein kann.

Je nach der Wirkung der pathogenen Keime unterscheiden wir zwei Hauptarten von Krankheiten, reine Infektionskrankheiten und Intoxikationskrankheiten. Bei den ersteren (z. B. Milzbrand) wird der Organismus von den lebenden Krankheitserregern überschwemmt (Septikaemie), bei den letzteren (z. B. Tetanus) finden wir die Bakterien nicht im Blute, sondern nur an der Eintrittspforte; sie bilden hier Gifte, die in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise krankhafte Störungen hervorrufen. Allerdings spielt auch bei den reinen Infektionskrankheiten die Toxinwirkung der Bakterien in den späteren Stadien sicherlich eine gewisse Rolle und der Tod der Individuen erfolgt in der Mehrzahl der Fälle durch Bakteriengift.

Unter den Bakteriengiften unterscheiden wir zwei Arten: in Wasser lösliche Toxine und Zellgifte, die an die Bakterienzelle

gebunden sind. Die ersteren Gifte werden von den Bakterien in die Nährflüssigkeit, in der sie gezüchtet werden, ausgeschieden (Diphtherie-, Tetanus-, Botulismus-, Pyocyaneustoxin). Wird eine solche Nährflüssigkeit, z. B. Bouillon, nachdem die Bakterien einige Wochen üppig darin gewachsen sind, filtrirt, so wirkt das bakterienfreie Filtrat giftig. Mit einem solchen Filtrat kann man den vollen Symptomenkomplex der betreffenden Krankheit am Versuchstiere hervorrufen, was am deutlichsten beim Tetanus zu beobachten ist. Spritzt man minimalste Mengen (0,005 mg und darunter) von keimfrei filtrirter gifthaltiger Tetanusbouillonkultur weissen Mäusen ein, so kommen nach kurzer Zeit die typischen Tetanuserscheinungen zur Auslösung, die allmählich zum Tode führen. Diese löslichen Toxine entstammen offenbar direkt aus der Bakterienzelle: sie werden während des Lebensprozesses ausgeschieden und sind demnach unmittelbare Produkte des spezifischen Plasmas der Bakterienzelle, womit ihre spezifische Natur übereinstimmt. Diese Toxine sind wahrscheinlich keine Eiweisskörper, sie sind ziemlich empfindlich gegen Hitze, Luft, Licht u. a.

Von diesen löslichen Toxinen sind die im Bakterienleib enthaltenen (intracellulären) Zellgifte (Cholera, Typhus, Pest, Schweinerotlauf, Geflügelcholera) grundverschieden. Filtrirt man hier die Nährflüssigkeit, in der die Bakterien gewachsen sind, so ist das Filtrat ohne wesentliche Giftwirkung, während die bei dem Filtriren zurückgebliebenen Bakterienleiber, der beim Absterben frei gewordene Inhalt derselben, sehr giftig ist; Meerschweinchen damit intraperitoneal geimpft, gehen unter typischen Vergiftungserscheinungen zu Grunde. Man erhält diese intracellulären Gifte durch vorsichtige Abtötung der Bakterienleiber mittelst Chloroform oder kurzes Erwärmen; erst nach dem Absterben werden die Zellgifte frei. Im Körper geht dieser Vorgang unter Umständen auch vor sich, die Hüllen der Bakterien werden aufgelöst und das in den Bakterienleibern enthaltene Gift wird frei, wodurch dann die Vergiftungserscheinungen, z. B. bei Cholera und der Tod eintritt. Übrigens stellten Behring und Ransom, sowie Roux und Taurelli-Salimbeni aus virulenten Cholerakulturen durch ein besonderes Verfahren auch ein lösliches Choleragift her, doch bedarf dasselbe noch der weiteren Prüfung.

Von vielen Krankheitserregern ist noch wenig über deren Toxin-

bildung bekannt, manche, z. B. Milzbrandbacillen, scheinen überhaupt wenig Gift zu bilden.

Entsprechend dieser Unterscheidung von Infektions- und Intoxikationskrankheiten sprechen wir auch bei der Immunität von einer Bakterienimmunität (gegenüber den lebenden krankheitserregenden Bakterien selbst) und von einer Giftimmunität (gegenüber den nicht belebten von den Bakterien gebildeten Giften, sowie gewissen animalischen und Pflanzengiften).

Diese beiden Arten der Immunität, sowohl die Giftimmunität als die Bakterienimmunität, können entweder natürlich vorhanden, angeboren oder erst erworben sein. Dementsprechend reden wir von einer angeborenen (natürlichen) und einer erworbenen Immunität. Doch wird die erstere Art nach Buchner besser als natürliche Resistenz oder angeborene Widerstandsfähigkeit bezeichnet und das Wort Immunität ausschliesslich für den erworbenen Zustand, welcher nach Überstehen gewisser Krankheiten oder nach künstlicher Infektion eintritt, benützt.

I. Natürliche Resistenz.

(Angeborene Immunität).

A. Natürliche Bakterienresistenz.

Diese natürliche Resistenz findet man bei den einzelnen Tierarten, bei bestimmten Rassen und endlich bei einzelnen Individuen. Die Artenresistenz besteht darin, dass von bestimmten Infektionskrankheiten nur Menschen, von anderen nur Tiere und zwar hier wieder nur bestimmte Tierarten ergriffen werden. So ist der Mensch gegen Rinderpest und Druse, die Tiere gegen Syphilis, Scharlach, Masern, Lepra u. a. resistent. Wiederkäuer sind für Rotz, Hunde für Schweinerotlauf und Milzbrand, Pferde für Lungenseuche, Hühner für Tetanus nicht empfänglich. Was die Rassenunterschiede betrifft, so ist es bekannt, dass Feldmäuse leicht mit Rotz und Tuberkulose inficirt werden können, während weisse Mäuse und Hausmäuse sich refraktär dagegen zeigen. Die algerischen Schafe sind gegen Milzbrand und Pocken viel weniger empfänglich als die Schafrassen unseres Kontinentes; gewisse Schweinerassen (Yorkshire-Schweine) sind gegen Rotlauf viel resistenter als die übrigen Rassen. Neger sind immun gegen Gelbfieber und für Malaria weniger disponirt als die weisse Rasse. Dagegen zeigen die Neger wieder eine erhöhte Disposition für Tuberkulose und Pocken. Eine angeborene individuelle Widerstandstähigkeit innerhalb derselben Species ist bei jeder grösseren Epidemie eine allbekannte Erscheinung. Junge Organismen sind unter Umständen für eine Infektion empfänglich, die für erwachsene völlig unschädlich ist, junge Tauben lassen sich ziemlich leicht mit Milzbrand inficiren, gegen den ältere Tiere refraktär sind. Gegen Scharlach, Masern, Pocken sind viele Individuen völlig resistent und selbst bei schweren Choleraepidemieen

wird nur ein Bruchteil der Bevölkerung ergriffen. Ähnliche Beobachtungen werden bei Tierseuchen, z. B. bei Maul- und Klauenseuche, gemacht.

Diese angeborene Resistenz ist aber in den wenigsten Fällen eine absolute (z. B. der Mensch gegen Rinderpest, Tiere gegen Syphilis u. s. w.), meist ist sie nur relativ und lässt sich durch Einflüsse der verschiedensten Art herabsetzen. So konnten durch künstliche Störungen des Stoffwechsels eine Reihe sonst immune Tiere für eine bestimmte Infektionskrankheit empfänglich gemacht werden. Canalis und Morpurgo hoben die natürliche Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand durch längeres Hungern vor oder von der Impfung ab vollständig auf. Wiederernährung war im Stande, den Tauben ihre Resistenz selbst nach längerem Hungern wiederzugeben und erst nach 8—9 Tagen war dieselbe endgiltig verloren. Pernice und Alessi erhielten ähnliche Resultate für Milzbrand bei Hunden durch Dürsten. Charrin und Roger setzten die Immunität der Ratten gegen Milzbrand durch Ermüdung in Folge Gehenlassens in der Tretmühle herab. K. Müller zeigte, dass diese Unempfänglichkeit der Ratten bei Fütterung mit Brot geringer wird als bei Fleischfütterung. Gibier wies zuerst die nachher wiederholt bestätigte Thatsache nach, dass die sonst gegen Milzbrand immunen Frösche in einem Wasser von etwa 35° gehalten für eine Infektion empfänglich werden. Umgekehrt machten Pasteur und Wagner Tauben und Hühner, welche eine Eigentemperatur von 42° zeigen, durch künstliche Temperaturherabsetzung mittelst kühler Bäder, sowie mittelst Chloral- und Antipyrineinspritzungen für Milzbrand empfänglich. Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur verändern die natürliche Resistenz. Nach Gottstein beraubt Blutkörperchenzerstörung durch Injektion von Pyrogallol in nicht tödtlichen Gaben Meerschweinchen ihrer Resistenz gegen Hühnercholera. Wiederholte Blutentziehungen, sowie reichliche Wassereinspritzungen erhöhen die Disposition für Eiterung.

Eine solche Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch äussere Einflüsse, wie wir sie hier im Tierexperiment an einigen Beispielen kennen gelernt haben, ist auch beim Menschen zu beobachten. Individuen, deren Ernährung darniederliegt, sind bekanntlich stets bei Epidemieen besonders gefährdet. Auch psychische Einflüsse (Kummer, Aufregungen u. a.) können unzweifelhaft die

Empfänglichkeit für eine Krankheit steigern. Bekanntlich ist die Tuberkulose unter den Gefangenen ziemlich häufig.

Es bedarf aber keineswegs immer solcher schädigender Einflüsse, um die natürliche Resistenz zu vermindern, vielmehr können eine Reihe von scheinbar widerstandsfähigen Tierarten durch die Verimpfung sehr grosser Mengen von virulentem Infektionsmaterial dieser Infektion erliegen. Weisse Mäuse gelten z. B. deswegen als gegen Tuberkulose widerstandsfähig, weil solche Quantitäten von dem Infektionsstoff für diese Tiere unschädlich sind, durch welche andere Mäuserassen oder andere Tierspecies sicher krank gemacht werden. Man kann aber weisse Mäuse durch sehr stark wirksame und grosse Mengen von Tuberkelbacillen ebenfalls inficiren. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, dass die natürliche Resistenz in vielen Fällen nur eine relative ist.

Ausser dieser angeborenen Resistenz gegen gewisse Krankheiten sprechen wir von einer natürlichen Widerstandsfähigkeit in solchen Fällen, wo, ein Infektionserreger z. B. der Staphylokokkus aureus oder der Streptokokkus pyogenes bereits eine Vermehrung im Gewebe begonnen hat und wo die Infektion sich schon bedrohlich ausgebreitet hat und in denen trotzdem ein Umschwung erfolgt und die Heilung herbeigeführt wird. Diese Resistenz des Organismus gegen bereits erfolgte Infektion ist praktisch, wie Buchner hervorgehoben hat, von grosser Bedeutung, besonders auch deshalb, weil sie sich, wie wir später sehen werden, künstlich erhöhen lässt.

Ursachen der natürlichen Resistenz.

Bei der Frage nach dem Zustandekommen der angeborenen Widerstandsfähigkeit gegen die lebenden Infektionserreger müssen wir zunächst die äusserlich gelegenen Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers berücksichtigen. Bei der überaus reichlich vorhandenen Infektionsgelegenheit sind es vor Allem die äusseren Eingangspforten, welche ein Hingelangen der Keime zur specifischen Invasionsstätte erschweren. Eine solche lokale Immunität lässt sich z. B. am Verdauungstraktus des Menschen, der in seiner ganzen Ausdehnung mit pathogenen Bakterien in Berührung kommt, beobachten. Die Mund- und Nasenhöhle ist bekanntlich ein Aufenthaltsort einer ganzen Reihe von pathogenen Mikroorganismen und doch kommen von hier aus verhältnismässig selten Infektionen vor. Für

die Immunität des Magens giebt die baktericide Wirkung der Salzsäure eine Erklärung. Ebenso hat das normale schleimige Sekret der Vagina deutliche bakterienschädigende Eigenschaften u. s. w.

Daneben sind aber zweifellos im Innern des Organismus noch hochwirksame direkt bakterienfeindliche Schutzkräfte vorhanden, über deren Wesen und deren Natur wir in den letzten 10 Jahren durch zahlreiche Untersuchungen aufgeklärt wurden. Früher hatte man darüber eine Anzahl von Hypothesen aufgestellt, welche aber durch einwandfreie Experimente widerlegt sind und daher nur noch historisches Interesse besitzen, so die Retentionshypothese von Chauveau und Wernich, die Erschöpfungshypothese von Pasteur und Klebs u. a.

In der neueren Zeit gab es für die Erklärung des Zustandekommens der natürlichen Bakterienresistenz im wesentlichen nur noch zweierlei Ansichten: von der einen Seite wurden die Zellen, besonders die weissen Blutkörperchen (Phagocyten), von anderer Seite die zellfreien Körpersäfte, besonders das Blutserum verantwortlich gemacht. Man sprach demgemäss von einer cellulären und einer humoralen Theorie. Neuerdings ist hierzu noch eine dritte, zwischen diesen beiden vermittelnde Theorie hinzugekommen.

1) Die Phagocyten (weisse Blutkörperchen verschiedener Art und andere vom mittleren Keimblatt abstammende Zellen) besitzen nach Metschnikoff die gemeinsame Eigenschaft, aufgenommene Körperchen mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer aufzunehmen und zu verdauen. Von allen Zellen sind sie die einzigen, welche noch die intracellulare Verdauung zeigen. Die ersten Beobachtungen stellte M. an den Daphnien, einer Gattung von Wasserflöhen, an. Eine bei diesen Tieren vorkommende Sprosspilzkrankheit sah er in Heilung übergehen, nachdem sämtliche Keime von den Zellen aufgenommen waren. Ähnliche Beobachtungen wurden mit Milzbrandbacillen beim Frosch gemacht. Hierbei zeigten die in dem Inneren der Phagocyten aufgenommenen Bakterien ganz eigenartige Veränderungen, welche von den sonst beim Zugrundegehen in den Kulturen beobachteten völlig verschieden sind: sie quellen auf, die Konturen werden undeutlich und es erfolgt wahre Verdauung. Selbst Sporen werden nach Trapeznikoff u. a. von den Phagocyten aufgenommen und wenigstens zum Teil abgetötet. Die Mikroben werden keineswegs in degenerirtem Zustande, ähnlich wie es bei toten Körperchen,

Karmin, Kohle u. a. der Fall ist, aufgenommen, sondern noch in voller Lebensthätigkeit und Virulenz. Metschnikoff gelang es sogar von einem bereits aufgefressenen Milzbrandbacillus noch eine Kultur herzustellen, welche völlig virulent war.

Eine besondere Stütze für die Bedeutung der Phagocytose sieht M. darin, dass auch beim immunen Tier die Mikroben sich vermehren, wenn sie vor den Angriffen der Leukocyten geschützt sind. So keimten Milzbrandsporen in der Subkutis immunisirter Kaninchen aus, wenn man die Sporen durch Einschluss in ein Kollodiumsäckchen oder durch Umhüllung mit etwas Watte vor den Angriffen der Leukocyten schützte. Alle Bacillen aber, welche aus der schützenden Umhüllung heraus gerieten, wurden aufgefressen und an ihrer Weiterentwicklung verhindert.

Die angeborene Resistenz beruht nach Metschnikoff darauf, dass die Leukocyten befähigt sind, die eingedrungenen Mikroben rasch aufzunehmen, während bei den empfänglichen Tieren die Bakterien frei bleiben.

Haben sich die Mikroorganismen an solchen Orten angesiedelt, wo wenig oder gar keine Phagocyten vorhanden sind, dann erfolgt sehr starke Auswanderung der beweglichen Leukocyten nach diesen bedrohten Punkten und es entsteht eine örtliche Reaktion, welche sich als ein Entzündungsprozess offenbart. Diese Anlockung der Leukocyten erfolgt, wie Pfeffer und Buchner gezeigt haben, durch die Mikroben oder ihre Produkte (Chemotaxis). Eine Anzahl davon lockt die Phagocyten an — positive Chemotaxis —, eine andere stösst sie ab — negative Chemotaxis. Nach Metschnikoff weisen die Phagocyten natürlich resistenter Tiere stets eine positive Chemotaxis gegenüber den Mikroben auf, denen gegenüber sie gerade immun sind. Werden die Phagocyten durch irgend welche Schädigungen abgeschwächt, dann kann die natürliche Resistenz aufgehoben und das sonst natürlich refraktäre Tier nunmehr empfänglich werden.

Metschnikoff und seine Schüler fanden bei ihren äusserst umfangreichen und eingehenden Untersuchungen, dass die Phagocytose bei den natürlich resistenten Tieren eine ausserordentliche Ausdehnung hat; sie sprechen daher derselben für das Zustandekommen der natürlichen Resistenz gegen lebende Infektionserreger eine weit hervorragendere Bedeutung zu, als der Wirkung der

Körpersäfte und haben die Phagocytentheorie gegen die vielen dagegen gemachten Angriffe stets mit grossem Scharfsinn verteidigt.

2) Von verschiedenen Seiten, besonders von deutschen Forschern, wurden nämlich mehrere auf experimentelle Untersuchungen gestützte Bedenken gegen diese Phagocytenlehre erhoben. Zunächst wurde nachgewiesen, dass die Bakterien im natürlich resistenten Tierkörper auch ohne Phagocyten in den zellfreien Säften des Körpers erfolgt. Sehr schön lässt sich dies bei der Infektion des Frosches mit Milzbrand zeigen. Die Mehrzahl der eingeführten Milzbrandbacillen geht hier in der freien Lymphflüssigkeit zu Grunde unter Bildung von deutlichen Degenerationsformen. Ferner zeigte Buchner, dass die positiv chemotaktische Wirkung bei manchen Bakterien nicht von den Stoffwechselprodukten der lebenden Parasiten ausgeht, sondern von den erst beim Absterben der Zellen ausgeschiedenen Proteïnen. Vollvirulente lebenskräftige Mikroben bedürfen daher oft erst noch einer Schädigung durch andere Einflüsse im Tierkörper, ehe sie von den Phagocyten aufgenommen werden. Es müssen also die zellfreien Säfte des Körpers den Bakterien gegenüber eine Wirkung ausüben und in der That wurde von einer Reihe von Forschern experimentell festgestellt, dass das zellfreie Blutplasma und Blutserum der verschiedensten Warmblüter und des Menschen starke bakterieide Eigenschaften besitzt.

v. Fodor konstatirte, dass das frisch aus der Ader entleerte Kaninchenblut auch ausserhalb des lebenden Körpers im stande ist, Milzbrandbacillen abzutöten. Genauere und planmässige Untersuchungen über diese bakterieide Eigenschaften des Blutes machte Nuttall unter Flügge's Leitung, wobei sich zeigte, dass nicht nur das defibrinirte Blut, sondern auch die Pericardialflüssigkeit und der Humor aqueus von Hunden und Kaninchen die Eigenschaft besitzt, ausserhalb des Körpers Milzbrandbacillen zu töten. Die Arbeiten von Buchner und seinen Schülern, denen wir die meiste Aufklärung über die bakterieiden Wirkungen des Blutserums verdanken, gaben dann den Beweis, dass zellenfreies Blutplasma und Blutserum dieselbe bakterientötende Kraft besitzt wie defibrinirtes Blut. Bei seinen Untersuchungen über die Immunität der Ratten konstatirte Behring, dass das Blutserum der gegen Milzbrand immunen weissen Ratten keinen geeigneten Nährboden für Milzbrandbacillen darstellt, während dieselben in dem Blutserum mehrerer für Milzbrand empfäng-

licher Tierarten üppig wuchsen, wobei nach Behring der Alkaligehalt des Serums eine Rolle spielt.

Durch eine Reihe weiterer Arbeiten von Behring, Nissen und anderen ist es festgestellt, dass dasselbe Serum nicht alle pathogenen Arten gleichmässig tötet, sondern einzelnen Arten gegenüber machtlos ist, während es wieder andere in grosser Anzahl zu töten vermag. Ferner kann ein bestimmtes Quantum Blut nur eine gewisse Menge eingebrachter Bakterien vernichten, sodass die verschont gebliebenen in dem Blute sich stark vermehren können. Ausserdem zeigt das Serum verschiedener Tierarten und auch verschiedener Individuen qualitative Differenzen in der baktericiden Eigenschaft. Endlich ergab eine Reihe von Untersuchungen, dass wenigstens bei gewissen Infektionen und bei gewissen Tierarten Beziehungen zwischen der bakterientötenden Eigenschaft einerseits und der Resistenz andererseits bestehen.

Diese baktericide Wirkung des Blutserums besteht keineswegs auf einer für das Leben der eingebrachten Bakterien ungünstigen Beschaffenheit des Nährsubstrates, sodass sie durch Inanition zu Grunde gehen, denn wirksames Blutserum, kurze Zeit auf 55° erwärmt, verliert diese bakterientötende Wirkung und gestattet sofort massenhafte Vermehrung der eingebrachten Bakterien.

Das wirksame Prinzip der baktericiden Stoffe des Serums und anderer Säfte bezeichnet man nach Buchner als Alexine, Abwehrstoffe. Diese Alexine gleichen in ihren Reaktionen den Eiweisskörpern; sie gehören zu den labilsten Körpern der physiologischen Chemie und stehen daher chemisch den Enzymen jedenfalls sehr nahe. Während niedrige Temperaturen keinen schädlichen Einfluss auf dieselben ausüben, werden sie durch $\frac{1}{2}$stündiges Erwärmen auf 55—60° zerstört, ebenso durch das Sonnenlicht und durch die Alexine anderer Tierspecies. Zur vollen Wirksamkeit bedürfen die Alexine verschiedener Salze, besonders des Ammoniumsulfates. Wird das alexinhaltige Serum gegen destillirtes Wasser dialysirt, so verliert es seine bakterienschädigende Eigenschaft. Durch Zusatz von Kochsalz in entsprechender Menge lässt sich aber diese Wirkung wieder restituiren. Geht die Dialyse gegen physiologische Kochsalzlösung vor sich, so bleibt die baktericide Wirkung des Serums vollständig erhalten. Die Wirksamkeit der Alexine im Blute ist also abhängig von der gleichzeitigen Anwesenheit von Salzen. Ausserhalb des

Körpers gehen diese Körper bald zu Grunde und es ist bis jetzt auf keine Weise gelungen, sie längere Zeit wirksam zu konserviren. Die Alexine verhalten sich gegenüber verschiedenen Bakterienarten und Blutarten ungleich je nach der Tierspecies, welcher das betreffende Serum entstammt. Ausser auf Bakterien wirken sie auch schädigend und tötend auf rote Blutkörperchen (globulicide oder proteolytische Wirkung) und ausserdem auf Leukocyten fremder Tierspecies. So zerstören Hunde- und Kaninchenserum beim gegenseitigen Kontakt gegenseitig sowohl ihre globulicide als ihre baktericide Wirksamkeit. Wahrscheinlich ist die baktericide und die globulicide Wirkung des Blutserums identisch, da beide Faktoren des Serums in allen wesentlichen Punkten, insbesondere der Empfindlichkeit gegen äussere Einflüsse übereinstimmen.

Eingehende Untersuchungen über die Beziehungen der bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte zu der natürlichen Resistenz, besonders auch mit dem Blutserum gesunder Menschen angestellt, ergaben inkonstante und widersprechende Resultate. So ist dasjenige Tier, welches ein starkes baktericides Vermögen des Blutserums gegenüber Milzbrandbacillen besitzt, gerade das Kaninchen, welches bekanntlich für Milzbrand empfänglich ist. Umgekehrt besitzt das Serum des Hundes, welcher absolut resistent gegen Milzbrand ist, kein namhaftes Milzbrandbacillen-abtötendes Vermögen. Ferner zeigte das Blut verschiedener Individuen, auch das Blut ein und desselben zu verschiedener Zeit ganz bedeutende Unterschiede in der bakterienvernichtenden Wirkung. Nach Lubarsch ist die baktericide Wirkung des Blutes ausserhalb des Kaninchenkörpers bei weitem viel stärker als innerhalb des Organismus. Offenbar trifft also die natürliche Resistenz eines Tieres mit der baktericiden Eigenschaft seines Blutserums keineswegs immer zusammen, doch giebt es zweifellos Fälle, in denen ein Zusammenhang zwischen beiden deutlich ausgesprochen ist (Ratte). Die bakterientötenden Eigenschaften des Blutserums reichen aber nicht in allen Fällen zur Erklärung der natürlichen Resistenz aus.

3) Diese Erfahrung, sowie die Frage nach der Herkunft der Alexine führte wieder auf die lebenden Zellen zurück und damit kam man zu der dritten, zwischen der cellulären und humoralen Theorie vermittelnden Auffassung. Darnach sind die Leukocyten in der That an der Abwehr der Infektionserreger be-

teiligt, aber nicht durch den Akt des Auffressens und Verdauens der Bakterien an und für sich, sondern durch gelöste Stoffe, welche von ihnen ausgeschieden werden und die den leukocytenhaltigen Exsudaten ihre erhöhte bakterienfeindliche Wirksamkeit verleihen. Diese Theorie ist durch eine Reihe von experimentellen Arbeiten gestützt. Schon im Jahre 1888 hatte Sahli die Vermutung ausgesprochen, dass die Zellen die Pilze durch chemische Einflüsse vernichten, dass also die lebende Zelle antiseptische Eigenschaften zeige. Eine gewisse Berechtigung zu dieser Vermutung ergaben die Versuche A. Kossel's, welche zeigten, dass die Kerne der Lymphzellen Nucleïnsäuren enthalten, welche an das Eiweiss mehr oder weniger gebunden sind. Diese Nucleïnsäure hat schon in einer 0.5 prozentigen Lösung eine abtötende Wirkung auf verschiedene Bakterien. Durch einwandsfreie Versuche haben dann die belgischen Forscher Denys, van de Velde, Havet und Kaisin, sowie Buchner und Hahn die Bedeutung der Leukocyten als Quelle der bakterienfeindlichen Stoffe festgestellt. Denys und Havet zeigten zunächst die nahen Beziehungen zwischen der Leukocytenmenge und der baktericiden Wirkung des Blutes bezw. der Exsudate. Sie gewannen durch subkutane oder intrapleurale Injektion abgetöteter Kulturen von Staphylokokken oder Choleravibrionen bei Hunden stark leukocytenhaltige Exsudate. Dieselben wirkten kräftig baktericid: wurden sie durch Papier filtrirt, wobei die Leukocyten zurückgehalten werden, so zeigte das Filtrat beträchtlich geringere Wirksamkeit, während Zugabe der abfiltrirten Leukocyten die Wirkung wieder herstellte. Ebenso konnte durch Centrifugiren aus den Exsudaten ein an Leukocyten ärmerer, schwächer wirksamer seröser Anteil gewonnen werden, dem gegenüber das leukocytenreiche Depot wesentlich stärker baktericid sich erwies. Doch dachten die Autoren die Wirkung der Leukocyten immer noch an den Akt der Phagocytose sich gebunden.

Denys und Kaisin beobachteten beim Hunde als unmittelbare Folge der Milzbrandinokulation eine beträchtliche Hyperleukocytose und gleichzeitig ein starkes Ansteigen der baktericiden Wirkung des Blutes. Im Stadium der Hypoleukocytose nahm dagegen die Eigenschaft des Blutes wieder merklich ab. Doch wurde auch hier die Bedeutung der Leukocyten als Phagocyten betont. Hankin und Kant-

hack sprachen dagegen die Ansicht aus, dass die Alexine als ein Produkt der eosinophilen Leukocyten aufzufassen seien.

Eingehende Untersuchungen über diesen Punkt machte Buchner. Durch Injektion von sterilisirten Emulsionen von Weizenkleber in die Pleurahöhle bei Kaninchen und Hunden gelang es, stark leukocytenhaltige und bakterienfreie Exsudate zu gewinnen, welche stärker bakterieid wirkten als das Blut und das Serum des gleichen Tieres. Diese Mehrleistung musste wohl auf die Leukocyten bezogen werden; aber es fragte sich, ob dieselben nicht durch die Phagocytose, welche sehr reichlich zu beobachten war, erklärt werden konnte. Um dieses zu entscheiden, wurde von Buchner ein Teil des gleichen Exsudates vor Aussaat der Bakterien in einer Kältemischung zum Gefrieren gebracht und dann vor der Anwendung wieder aufgetaut. Aus früheren Untersuchungen war es bekannt, dass die Alexine durch das Gefrieren ihre Wirksamkeit nicht verlieren, während die Leukocyten der Warmblüter dadurch getötet werden. Die Phagocytose war also in einer solchen, dem Gefrierprozess unterworfenen Exsudatprobe mit Sicherheit ausgeschlossen. Trotzdem zeigte sich in den gefrorenen und wieder aufgetauten Proben der Exsudate stets mindestens die gleiche bakterieide Aktion, wie in den nicht gefrorenen Proben. Demnach kann die bakterieide Wirkung dieser Exsudate nicht auf Phagocytismus beruhen, sondern sie geht von gelösten Stoffen aus, deren Abstammung aus den Leukocyten angenommen werden muss. Diese letztere Folgerung wird noch besonders dadurch nahe gelegt, dass Proben von Blutserum, denen feste, flockige Leukocytenmassen aus der Pleurahöhle zugesetzt wurden, nach dem Gefrieren und Wiederauftauen ebenfalls stärker bakterieid wirkten, als das einfache Serum. Wurde das Exsudat und das Leukocytengemisch während einer halben Stunde auf 55° erwärmt und nach der Abkühlung mit Bakterien besät, so war niemals eine Bakterienabnahme, sondern jedesmal rasche Vermehrung zu beobachten. Hahn erweiterte diese Versuche und zeigte, dass der Leukocytenflüssigkeit an sich ein starkes bakterieides Vermögen innewohnt; auch beim Menschen konnte Hahn eine Korrespondenz der Hyperleukocytose mit der erhöhten bakterieiden Wirkung des Blutes feststellen.

Es besteht also zwischen der Leukocytenmenge und der bakterientötenden Wirkung des Blutes eine gewisse Übereinstimmung. Eine Reihe von Forschern ist der Ansicht, dass die Leukocyten als

die Quelle der baktericiden Stoffe, der Alexine zu betrachten sind, und dass diese Schutzstoffe von den weissen Blutkörperchen secernirt werden (Alexocyten).

Von verschiedenen Seiten wurden auch Versuche gemacht, die in den Leukocyten enthaltenen Substanzen zu isoliren. Dies gelang zum Teil aber nur durch Zerstörung der Leukocyten mittelst verschiedener mehr oder weniger eingreifender Methoden. C. Schattenfroh, Jakob, Bail, Laschtschenko zeigten, dass aus lebenden Kaninchenleukocyten, die mit dem Serum fremder Tierspecies in Berührung gebracht wurden, baktericide Substanzen in diese Medien übergehen.

Da die Isolirung der baktericiden Substanzen hauptsächlich nur durch Zerstörung der Leukocyten zu gelingen scheint, so ist Schattenfroh aber der Ansicht, dass diese Substanzen erst beim Absterben dieser Zellen abgesondert werden, dass sie also nicht ein Sekretionsprodukt der lebenden Leukocyten sein können. Auch Metschnikoff glaubt, dass die Alexine nur Emanationen beschädigter oder toter Leukocyten sind und dass dieselben nur ausserhalb des Organismus wirken, während im lebenden Organismus überhaupt keine Alexinwirkung, sondern nur Phagocytose in Betracht kommt. Als Beweis hierfür führt er folgendes Experiment an. Bakterien, die im Serum einer Tiergattung abgetötet werden, wurden im Innern der Tiere, obwohl vom Plasma umspült, aber doch durch die osmotische Membran eines Kollodiumsäckchens vor dem direkten Angriff der Leukocyten geschützt, nicht vernichtet. Durch Kontrollversuche hatte sich vorher gezeigt, dass diese osmotische Membran für die Alexine durchgängig sind.

Nach Buchner produciren die Leukocyten nicht nur die baktericiden Stoffe, sondern sie sind auch im Stande, eiweisslösende Enzyme von energischer Wirkung zu bilden und zur Ausscheidung zu bringen. Experimentell kann man diese proteolytischen Wirkungen der Leukocyten durch Einbringen von Würfeln aus koagulirtem Eieralbumin unter die Subkutis von Kaninchen beweisen; es zeigen sich hier nach 5 Tagen deutliche Zeichen eines Erweichungs- und Verdauungsprozesses an den mit Leukocyten reichlich überzogenen Würfeln. Auch die Resorption von Katgut in völlig aseptischen Wunden spricht für diese proteolytische Wirkung der Leukocyten. Buchner ist der Ansicht, dass die baktericiden

Stoffe zu den proteolytischen Enzymen der Leukocyten hinzugehören und nichts von diesen Verschiedenen darstellen. Da aber die Alexine Produkte der Leukocyten darstellen, so sind sie gleichfalls keineswegs als eine besondere Bildung zu bestimmtem specifischem Zweck zu betrachten, sondern als eine ganz allgemeine und notwendige Einrichtung aller Organismen, wenigstens der tierischen. Die baktericiden Alexine sind einfach als proteolytische Zellenenzyme aufzufassen, die überall in der Organisation vorkommen und denen es obliegt, den normalen Abbau der organischen Substanz zu bewirken, die ihre Wirkung aber auch eventuell gegen fremde Organisationen und Zellen richten können, die etwa als Fremdkörper eingedrungen sind, seien dies nun rote Blutzellen fremder Species oder seien es Bakterien und andere mikroskopische Pilze. Die Thätigkeit dieser Alexine oder proteolytischen Enzyme ist aber keine ausschliesslich gegen die Infektionserreger gerichtete Schutz- und Abwehrfunktion, vielmehr sind die baktericiden Leistungen nur eine Teilerscheinung ihrer allgemein resorptiven Wirkung; das Blut hat die Fähigkeit, die durch bakterielle Infektionserreger hervorgerufenen krankhaften Gewebebildungen und gleichzeitig die Erreger selbst einzuschmelzen und zu resorbiren und dadurch die restitutio ad integrum anzubahnen. Wir haben also die Leukocyten nicht als Kampfzellen, sondern in erster Linie als Resorptionszellen aufzufassen.

4) Baumgarten hält die Begründung der Alexintheorie für unzulänglich und ist der Ansicht, dass es sich beim Zugrundegehen der Bakterien im Blutserum nicht um eine Tötung durch die im Serum enthaltenen schädlichen Substanzen handelt, sondern nur um einen natürlichen Absterbeprozess infolge der Übertragung in ein chemisch von dem ursprünglichen verschiedenes Nährmedium, wodurch Störungen der Assimilationsvorgänge einerseits und der Osmose andererseits eintreten. Durch die Wirkung des differenten osmotischen Druckes tritt Plasmolyse ein, die bei Nahrungsmangel besonders gefährlich wird und wodurch die baktericide Wirkung des Serums sich erklären lässt. Die natürliche Resistenz einzelner Species und Individuen gegenüber bestimmten Infektionskeimen hängt nach B. wesentlich davon ab, dass die betreffenden Species etc. nicht den geeigneten Nährboden, d. h. nicht die für ihr Leben und ihre Entwickelung notwendige

chemische Zusammensetzung finden. Gegenüber dieser Anschauung hebt Buchner den bereits erwähnten Versuch hervor, dass das Blutserum durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf 55° seiner baktericiden Fähigkeit beraubt wird und nun zum Nährboden für Bakterien wird. Gegen die Annahme einer Schädigung infolge Mangels an Nahrungsstoffen spricht die alltäglich zu beobachtende Thatsache, dass in Fällen, in denen der Organismus bereits erfolgreich inficirt ist und die Infektion sich schon bedrohlich verbreitet hat, wie bei Phlegmonen, Panaritien, Erysipel, trotzdem in 99% der Fälle Untergang der Infektionserreger und Ausheilung zu Stande kommt.

B. Natürliche Giftresistenz.

Schon im Altertum war es bekannt, dass manche Gifte, wie z. B. das Schlangengift, vom Magen aus verhältnismässig wenig wirksam ist. In neuerer Zeit wurde diese Thatsache für eine Reihe von Bakteriengiften, wie das Tetanusgift, das Diphtheriegift, das Tuberkulin festgestellt, welche bei stomachaler Applikation relativ unschädlich sind, während sie intravenös oder subkutan injicirt in kleinen Dosen wirken. Als Ursache hierfür sind nach Ransom in erster Linie physikalische Einflüsse anzusehen: alle diese eiweissähnlichen Gifte passiren die Epithelwand des Intestinalapparates sehr schwer und gehen grösstenteils unverdaut ab; ist die schützende Epitheldecke und das darunter liegende Gewebe lädirt, so wirken diese Gifte auch per os. Allerdings scheint auch die chemische Wirkung der Verdauungssäfte eine Giftabschwächung zu bewirken.

Im allgemeinen ist aber die natürliche Resistenz des menschlichen und tierischen Organismen gegen Bakterien- und sonstige Gifte ziemlich gering. Nur von einzelnen Tierarten ist eine angeborene Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Gifte schon lange bekannt. Igel, Schweine und der Ichneumon sind gegen Schlangengift völlig unempfindlich, so erträgt beispielsweise das Schwein eine für einen grossen Hund sicher tötliche Dosis Schlangengift ohne Schaden. Skorpione sind gegen ihr eigenes Gift resistent. Auch für Bakteriengifte sind verschiedene Tierarten ganz unempfindlich. Ratten sind gegen Diphtheriegift resistent; das Tetanustoxin ist für Hühner, ferner für Reptilien z. B. Schildkröten und Arthropoden unschädlich. So sind nach Metschnikoff die Larven des Nashornkäfers gegen grosse

Dosen von Diphtherie- und Tetanusgift unempfänglich. Frösche sind dagegen dafür sehr empfindlich. Auf Krokodile, die gegen viele Bakterien und Toxine, z. B. auch das Tetanustoxin, sehr resistent sind, wirkt das Diphtheriegift auffallend heftig. Wichtig ist die Beobachtung Metschnikoffs, dass Frösche, welche bei der Brüttemperatur von Warmblütern gehalten werden, sehr viel mehr giftempfindlich sind als bei niedriger Aussentemperatur. Oft zeigen sich auch bei der Giftresistenz beträchtliche Unterschiede zwischen den Rassen. Nach Behring sind die grössten Giftmengen des bis jetzt hergestellten Tuberkulosegiftes für weisse Mäuse ganz indifferent, während eine Spielart grauer Feldmäuse (Spitzmäuse) schon auf verhältnissmässig kleine Tuberkulosegiftdosen mit tötlich endender Krankheit reagirt. Ferner giebt es Taubenrassen von sehr differenter Tetanusgiftempfindlichkeit. Ausserordentlich verschieden ist die Giftempfindlichkeit bei Tieren, welche verschiedenen Species angehören. Ein Diphtheriegift, welches in der Menge von 0,04 ccm die tötliche Dosis für 1 kg lebend Meerschweinchengewicht enthält, ist für 1 kg lebend Mäusegewicht erst in der 20000fachen Menge tötlich; für eine Maus von 10 g bedarf es 0.1 ccm eines solchen Giftes.

Ähnlich ist es bei dem Tetanusgift, das in ungeheuer geringen Dosen wirksam ist; so genügen z. B. von einem starken Tetanusgift 0,00000033 ccm, um ein Meerschweinchen von 300 g zu töten. (Die tötliche Dosis Strychnin würde etwa 0,0015 g betragen). Das empfindlichste Tier für das Tetanusgift ist das Pferd. Hier genügen $^1/_{4000}$ ccm, um ein Pferd von 500 kg Gewicht zu töten, also etwa $^1/_{200}$ Tropfen der Lösung unter die Haut gebracht vermag eine tötliche Erkrankung zu verursachen. Setzt man nun die Menge Gift, die ein Gramm Pferdegewicht tötet, gleich eins, so braucht man nach Knorr

für 1 g Meerschweinchengewicht	2	Einheiten	Gift
„ 1 g Ziegengewicht	4	„	„
„ 1 g Mäusegewicht	13	„	„
„ 1 g Kaninchengewicht	2000	„	„
„ 1 g Huhngewicht	200000	„	„

Allerdings gilt diese Skala nur für die subkutane und intravenöse Einverleibung; bei der intracerebralen Applikation genügen

auch für das Huhn, worauf Roux und Borrel zuerst hingewiesen haben, weit geringere Mengen zur sicheren Vergiftung.

Für diese kolossalen Unterschiede in der angeborenen Giftresistenz bezw. Giftempfindlichkeit haben wir keine genügende Erklärung. Nach der Entdeckung der Antitoxine lag es nahe, das Blutserum der betreffenden Tiere auf ihren Antitoxingehalt zu untersuchen, doch zeigte sich weder im Blut des Hulmes (Tetanus), noch in dem der Ratte (Diphtherie) eine Spur von Antitoxin. Dagegen kann das Blut dieser natürlich giftresistenten Tiere z. B. nach der Einverleibung von Tetanusgift mehrere Monate hindurch giftig wirken und auf andere empfängliche Tiere übertragen Tetanus erzeugen, während die blutliefernden Tiere selbst völlig gesund bleiben. Da also das Toxin bei solchen Tieren sehr lange unverändert im Blut cirkulirt und offenbar sehr langsam und erst nach längerer Zeit ausgeschieden wird, so kann die natürliche Giftresistenz nicht in der raschen Zerstörung und Ausscheidung der Toxine beruhen.

Wir müssen dieselbe vielmehr auf eine besondere Einrichtung der belebten Körperteile, auf eine angeborene Unempfänglichkeit der Zellelemente zurückführen; sie ist vererbbar und wahrscheinlich das Resultat von Lebensbedingungen, welche unzählige Male in Kraft waren und einen allmählichen Einfluss auf die Struktur der organisirten Körperelemente, insbesondere auch auf die Fortpflanzungsorgane ausgeübt haben. Behring bezeichnet diese von Natur bei einem Individuum vorhandene und von Generation zu Generation fortgeerbte Giftunempfindlichkeit als histogene Giftimmunität im Gegensatz zu der erworbenen haematogenen. Durch Krankheiten, durch die Ernährungsweise, durch Alter und Grösse, vor allem aber durch Aufnahme eines Giftes kann der Grad dieser histogenen Giftresistenz vorübergehend vermehrt oder vermindert werden. Immer wieder kehrt er aber schon im Individualleben und noch sicherer bei den Descendenten zu der für jede Tierspecies vorhandenen Norm zurück.

II. Natürlich erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität kann entweder natürlich erworben sein (durch Überstehen der Krankheiten) oder künstlich erworben durch entsprechende Massnahmen (Schutzimpfung).

Die natürlich erworbene Immunität gegen eine Krankheit wird durch das einmalige Überstehen der Krankheit selbst hervorgerufen, wodurch ein gewisser Schutz gegen eine zweite Erkrankung gewährt wird. Ein verhältnismässig langer Schutz wird bei dem Überstehen der exanthematischen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Masern), auch bei Typhus beobachtet. Ebenso schützt bei den Tieren das Überstehen von Rinderpest, Lungenseuche, Schafpocken, Brustseuche und Rauschbrand für lange Zeit. Die Thatsache, dass die Cholera in Indien etwa alle 3 Jahre auftritt, spricht für einen verhältnismässig kürzer dauernden Schutz bei dieser Krankheit. Bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten (Gonorrhoe, Diphtherie, Recurrens, Pneumonie) wird dagegen nach dem einmaligen Überstehen keine Immunität erreicht und einzelne schaffen sogar eine Disposition für eine spätere Erkrankung (Malaria, Erysipel). Manche Krankheiten bewirken wohl für einige Zeit Immunität, aber nicht ausnahmslos und nicht gleichartig bei den verschiedenen Tierspecies; so recidivirt z. B. der Milzbrand nachweislich bei Menschen und Pferden, während Hammel und Rinder durch einmaliges Überstehen der Krankheit für längere Zeit geschützt sind.

Von grösster Wichtigkeit ist es, dass auch abortiv, d. h. ganz leicht verlaufende Fälle einer Infektionskrankheit häufig denselben Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Besonders bei Scharlach-, Cholera- und Typhusepidemieen kann man oft beobachten, dass ausserordentlich leicht verlaufende Fälle einen ebenso vollen Schutz gegen die gleiche Krankheit hinterlassen, wie Erkrankungen der schwersten Art. Solche ganz leicht Erkrankte fühlen sich, wie dies bei grösseren Choleraepidemieen öfters gesehen wurde, unter Umständen gar nicht krank und sind trotzdem

gegen eine nachherige Erkrankung geschützt. So fand Sobernheim ein sehr wirksames Serum bei einer Person, welche trotz des Vorhandenseins von Choleravibrionen im festen Stuhl sich vollkommen wohl fühlte. Dieselbe Beobachtung hat man im Experiment bei einer grossen Reihe von Infektionskrankheiten gemacht, indem es gelang, durch Verimpfung von abgeschwächten specifischen Bakterien einen Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit vollvirulentem Material zu erreichen (Schutzimpfung).

Ursachen der erworbenen Immunität.

Die Ursachen der erworbenen, und zwar sowohl der natürlich als der künstlich erworbenen Immunität, sind in dem Auftreten einer Reihe von Schutzstoffen zu suchen.

Zunächst kann es sich um eine Erhöhung der natürlichen Resistenz, also namentlich um eine Vermehrung der Alexine und der allgemeinen baktericiden Fähigkeit der Säfte nach der Krankheit handeln. Bekanntlich wird bei vielen Infektionskrankheiten während der Genesung Hyperleukocytose beobachtet. Es ist nicht unmöglich, dass der Körper nunmehr nach Überstehen einer Krankheit besser durch Leukocytose und damit durch reichlichere Sekretion von Alexinen antwortet.

Nach der Theorie von Metschnikoff besteht bei immun gewordenen Tieren eine weit ausgesprochenere Phagocytose als bei empfänglichen; durch das einmalige Überstehen der Krankheit sollen die Phagocyten noch rascher und sicherer ihre vernichtende Thätigkeit auszuüben befähigt werden.

Wichtiger als diese Änderungen in der natürlichen Resistenz, die sich gleichmässig gegenüber verschiedenen parasitären Krankheiten geltend machen, ist das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen, welche sich unter dem Einfluss der für die betreffende Infektionskrankheit spezifischen Infektionserreger bilden und zwar gleichfalls sowohl bei der natürlich wie bei der künstlich erworbenen Immunität. Meist werden übrigens beide Vorgänge, sowohl die vermehrte natürliche Resistenz als die Bildung spezifischer Schutzstoffe parallel neben einander hergehen und die Heilung als das Produkt beider Faktoren zu betrachten sein.

Auch hier müssen wir wieder zwischen Bakterienimmunität und Giftimmunität unterscheiden.

A. Schutzstoffe bei erworbener Bakterienimmunität.

1. Die spezifisch baktericiden (bakteriolytischen) Stoffe. (R. Pfeiffer.)

In dem Blute bezw. Blutserum von Menschen und Tieren, welche eine natürliche oder künstliche Cholera- oder Typhusinfektion durchgemacht haben, fand R. Pfeiffer spezifische Schutzkörper, welche die lebenden Infektionserreger zerstören und so dem Organismus auf dem direktesten Wege Schutz gegen die Invasion der Krankheitserreger verleihen. Die Art und Weise, wie diese baktericiden Stoffe wirken, lässt sich sehr schön beobachten, wenn man eine Mischung von unverdünntem oder verdünntem Immunserum z. B. von Cholerarekonvalescenten und der betreffenden Bakterien (Choleravibrionen) einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzt und dann von Zeit zu Zeit mit Glaskapillaren Tropfen des Exsudates entnimmt und frisch oder gefärbt untersucht. Die Bakterien gehen in kürzester Zeit auf eigentümliche Weise in dem Peritonealinhalte zu Grunde: sie büssen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, fangen nach 10 Minuten an aufzuquellen und verwandeln sich nach weiteren 10 Minuten in kleine mikrokokkenähnliche Kügelchen (Degenerationsformen der zu Grunde gehenden Vibrionen). Nach weiteren 20 Minuten ist auch von diesen Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen. Die Cholerabakterien haben sich also in dem Bauchhöhlenexsudat vollständig aufgelöst, indem sie dabei dem Peritonealinhalt eine eigentümliche fadenziehende Beschaffenheit verleihen (Pfeiffer'sche Reaktion). Genau dasselbe Bild zeigt sich, wenn man einem künstlich gegen Cholera hochimmunisirten Meerschweinchen Choleravibrionen in die Bauchhöhle einspritzt oder das Serum solcher immunisirter Meerschweinchen gleichzeitig mit Choleravibrionen in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens einbringt. Diese Tiere bleiben am Leben, während Kontrolltiere ohne Serum zu Grunde gehen.

C. Fraenkel nannte diese spezifisch baktericiden Körper R. Pfeiffer's, um jeden Irrtum mit den davon grundverschiedenen in jedem normalen Serum vorkommenden, nicht spezifisch wirkenden Alexinen zu vermeiden, lysogene Stoffe, d. h. Stoffe, welche die Auflösung der Mikroben im reagirenden Tierkörper veranlassen, doch empfiehlt es sich mehr, diese Stoffe nach dem Vorgange Ehrlich's als bakteriolytische zu bezeichnen.

Ausser bei Cholera und Typhus wurden derartige Schutzstoffe auch im Serum von Tieren, die gegen B. coli und B. pyocyaneus immunisirt waren, gefunden. Antitoxische Eigenschaften gegenüber den in den Bakterien selbst enthaltenen spezifischen Giftstoffen besitzen diese Körper nicht, wenigstens nicht in erheblicherem Grade als normales Blutserum; es handelt sich also hier um eine echte Bakterienimmunität. Von Behring und Ransom, sowie von Roux und Metschnikoff liegen allerdings auch Angaben über ein antitoxisches Choleraserum vor, auf das wir später genauer zurückkommen werden. Im Gegensatz zu den allgemein baktericiden Alexinen ist die Wirkung dieser bakteriolytischen Stoffe eine streng spezifische, d. h. Choleraserum zerstört nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbacillen, sodass, wie durch zahlreiche Beobachtungen von R. Pfeiffer, Dunbar, Loeffler u. a. festgestellt wurde, ein solches Immunserum zur Differentialdiagnose der echten Choleravibrionen von den verschiedenen anderen Vibrionenarten und der Typhusbacillen von dem B. coli und den verschiedenen typhusähnlichen Mikroben sich eignet. Wenn beispielsweise eine pathogene Vibrionenkultur unter dem Einfluss eines wirksamen Choleraserums in entsprechender Verdünnung sich nach 20 bis 30 Minuten in Körnchen verwandelt, so spricht dies für die Choleranatur der geprüften Kultur. Fällt dagegen die Reaktion negativ aus, d. h. sind nach dieser Zeit noch zahlreiche wohlerhaltene und bewegliche Vibrionen vorhanden, so handelt es sich nicht um Cholerabakterien; ebenso ist dies bei Typhusbacillen. Je virulenter die zu prüfenden Kulturen sind, um so sicherere Resultate giebt die Pfeiffer'sche Methode. Allerdings hat auch das normale Blut mancher Menschen und Tiere, z. B. von Ziegen, gewisse bakterienauflösende Wirkungen, aber dieselben sind weit geringgradiger als bei dem Immunserum und sind vor Allem nicht spezifisch; sie wirken in gleicher Weise auf Choleravibrionen wie auf Typhusbacillen. Finden sich bakteriolytische Stoffe beim gesunden Menschen in beträchtlicherem Grade und in spezifischer Wirkung, so hat mit allergrösster Wahrscheinlichkeit eine solche Person, ohne dass sie sich dessen bewusst ist, die betreffende Infektion durchgemacht, da, wie erwähnt, diese Schutzkörper sich auch bei leichtesten Abortivformen bilden können.

Diese bakteriolytischen Stoffe wirken, besonders in dem Serum

hochimmunisirter Tiere, noch in sehr starken Verdünnungen. Die Prüfung des Serums auf seinen spezifischen Wirkungswert geschieht dadurch, dass eine bestimmte Menge desselben mit dem 5—10 fachen Multiplum der Dosis letalis minima einer virulenten Kultur gemischt wird. Diejenige geringste Serumquantität, welche gerade ausreicht, diese Bakterienmenge im Meerschweinchenperitoneum innerhalb einer Stunde zur Auflösung zu bringen, bezeichnet man nach Pfeiffer als den Titer des Serums. Die Gewinnungsart von hochwertigem Immunserum bei Tieren werden wir später besprechen.

Die grössten immunisirenden Werte erhält man bei hoch immunisirten Ziegen. Von hochwertigem Choleraserum reichen $^1/_{10}$ mgr aus, um 2 mgr virulenter Cholerakultur, also die 20 fache Menge zur Auflösung zu bringen. Diese Bestimmungsmethode erlaubt eine quantitative Genauigkeit, indem schon Hundertstel von Milligrammen einen deutlichen Ausschlag geben. Während z. B. ein Tier, welches $^1/_{10}$ mgr Serum mit 2 mgr Cholerakultur gemischt erhalten hat, am Leben bleibt, vermag $^1/_{15}$ mgr ein anderes Tier vor derselben Menge des Infektionsvirus nicht zu schützen. Im ersten Fall sind nach 40 Minuten sehr spärliche bewegliche Vibrionen und massenhaft Körnchen, nach 100 Minuten nur noch Granula vorhanden. Im anderen Fall sind nach 45 Minuten viel Körnchen und ziemlich zahlreiche bewegliche Vibrionen da: nach 120 Minuten hat die Körnchenbildung aufgehört und es sind jetzt sehr zahlreiche bewegliche Vibrionen vorhanden. Das Tier geht an der Cholerainfektion zu Grunde.

Dieser Auflösungsprozess tritt nur deutlich im Tierkörper zu Tage; im Reagensglase zeigen die im Serum enthaltenen immunisirenden Substanzen nur schwach entwickelungshemmende Eigenschaften. R. Pfeiffer zeigte aber, dass vorher ganz unwirksame Choleraserum-Verdünnungen nach 20 Minuten langem Verweilen im Meerschweinchenperitoneum so verändert wurden, dass nun in mit Cholera besäeten Tröpfchen auch ausserhalb des Organismus ganz ausgesprochene, spezifisch bakterienauflösende Wirkungen zu Stande kamen. Offenbar sind also in einem solchen Immunserum Substanzen enthalten, die an und für sich ziemlich wirkungslos durch Einverleibung in den Tierkörper bakterienauflösende Eigenschaften erhalten. Diesen Vorgang erklärt R. Pfeiffer so, dass diese Schutzstoffe nicht fertig gebildet sind, sondern nur eine Art Vorstufe darstellen, aus der sich dann innerhalb des Tierkörpers durch

ein aktives Eingreifen der Körperzellen, vielleicht nach Art einer Fermentbildung, die spezifisch bakteriolytischen Stoffe bilden.

Zu ähnlichen Resultaten kamen Bordet, sowie Ehrlich und Morgenroth bei ihren Untersuchungen über die blutkörperchenlösenden Stoffe der Sera. Es zeigte sich hier, dass für die Haemolyse dieselben Verhältnisse gelten wie für die Bakteriolyse und dass zur Erzeugung der Auflösung der Erythrocyten gleichfalls ein Zusammenwirken von zwei Substanzen notwendig ist. Ehrlich und Morgenroth nehmen aber abweichend von der Theorie Pfeiffer's an, dass der eine der beiden Körper, der sogenannte Zwischenkörper, mittels zweier Affinitäten den zweiten, als Komplement bezeichneten und die roten Blutkörperchen vereinigt und dass durch diesen Prozess die Auflösung zu Stande kommt.

Nach R. Pfeiffer sind auch die Alexine ebenso wie die bakteriolytischen Substanzen nicht als einfache Körper aufzufassen, sondern sie entstehen gleichfalls erst durch Zusammenwirken zweier Substanzen. R. Pfeiffer zeigte, dass das normale Serum einer Ziege, dem durch einstündiges Erwärmen auf 60° die Fähigkeit, Bakterien aufzulösen genommen war, nach Injektion in die Bauchhöhle des Meerschweinchens diese Eigenschaft wieder erhalten hatte. Es müssen also auch im normalen Serum, ähnlich wie in den spezifischen Immunseris, Substanzen vorhanden sein, die an und für sich wirkungslos den Bakterien gegenüber, durch Einverleibung in den Tierkörper bakterientötende Eigenschaften erlangen.

Wie von Bordet gefunden wurde, lässt sich Bakteriolyse auch ohne Beteiligung des Tierkörpers erzielen, wenn man im Reagensglase unwirksame Choleraserumgemische mit einem Tröpfchen ganz frischen Serums vermischt. Auch bei Verwendung von ganz frischem Choleraserum sieht man Auflösung. Doch lassen sich diese ausserhalb des Körpers erzeugten spezifisch baktericiden Prozesse keineswegs an Intensität mit den im Tierkörper sich abspielenden Vorgängen vergleichen und es kommt keine definitive Bakterienzerstörung zu Stande. Ebenso ist dies bei dem von Metschnikoff angegebenen Versuche, die Pfeiffer'sche Reaktion ausserhalb des Tierkörpers zu erzeugen. Metschnikoff fügt zu dem leukocytenhaltigen Peritonealexsudat normaler Meerschweinchen im hängenden Tropfen eine geringe Menge von Choleraserum; die in dieses Gemisch hineingesäeten Choleravibrionen nehmen zwar innerhalb der ersten Stunden

Körnchenform an, doch handelt es sich auch hierbei nur um eine teilweise Bakterienauflösung.

Über die Natur dieser Schutzstoffe ist noch wenig bekannt, gegen äussere Einflüsse (Erhitzen, Tageslicht u. s. w.) sind sie viel weniger empfindlich als die Alexine, so vertragen sie eine Temperatur von 60°, ohne zu Grunde zu gehen; sie sind also von den Alexinen sicher verschieden.

Als die Bildungsstätte derselben konnte R. Pfeiffer und Marx für Cholera, A. Wassermann für Typhus die blutbildenden Organe, insbesondere die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen feststellen. In der Milz beginnt die Produktion dieser Schutzstoffe bei der künstlichen Choleraimmunisirung bereits nach 24 Stunden. Von diesen Organen aus werden dann die Schutzstoffe an das Blutserum abgegeben, womit die Immunisirung des Körpers beendigt ist. Die Leukocyten, welche, wie wir gesehen haben, bei der Bildung der Alexine eine wichtige Rolle spielen, sind für die Entstehung der bakteriolytischen Stoffe ohne jede Bedeutung. Bei der Pneumokokkeninfektion sowohl beim Tier wie beim Menschen bilden sich die Schutzstoffe im Knochenmark (M. Wassermann), während die Thymusdrüse, die Lymphdrüsen und die Milz nur die Reservoirs derselben darstellen. Die Leukocyten sind auch hier ohne Bedeutung. Offenbar spielen also, ähnlich wie wir es bei der Antitoxinbildung sehen werden, bestimmte Organe resp. Zellgruppen für das Zustandekommen der Bakterienimmunität eine grosse Rolle und es scheinen zwischen bestimmten Organen und gewissen Bacillen (Typhus, Cholera, Pneumokokken) konstante biologische Reaktionsgesetze vorhanden zu sein. Diese zunächst theoretisch sehr wichtige Thatsache kann unter Umständen auch zu praktisch verwertbaren Resultaten führen. Es ist nicht unmöglich, dass bei gewissen Affektionen, bei denen eine künstliche Immunisirung möglich ist, ohne dass bisher nennenswerte Mengen Schutzstoffe im Serum aufzufinden waren, diese in bestimmten Organen oder Zellgruppen in grösseren Quantitäten als im Blute anzutreffen sind.

2. Die Agglutinine (M. Gruber und Durham).

Während die bakteriolytischen Stoffe im Wesentlichen nur im Tierkörper ihre Wirkungen entfalten, besitzt das Serum von natürlich oder künstlich gegen gewisse Infektionen immunisirten Menschen und

Tieren ausserdem noch die Fähigkeit, ausserhalb des Tierkörpers im Reagensglase die entsprechenden Mikroben in ganz eigentümlicher Weise zu beeinflussen: die vorher beweglichen Bakterien ballen sich unter der Einwirkung des Serums zu Häufchen zusammen, sie verlieren ihre Beweglichkeit, bilden kleine Flocken, die immer grösser werden und fallen allmählich zu Boden, sodass die vorher gleichmässig getrübte Flüssigkeit sich allmählich vollständig klärt. Diese Art von Schutzstoffen wurde von Gruber und Durham wegen ihrer aufquellenden Einwirkung auf die Bakterienhüllen und des dadurch bedingten Klebrigwerdens der Bakterien als Agglutinine bezeichnet. Ähnliche Beobachtungen wurden übrigens schon früher von verschiedenen Seiten (Charrin und Roger, Metschnikoff, Issaeff, Bordet) gemacht, aber in ihrer Bedeutung nicht erkannt. Namentlich massen alle diese Autoren dieser Erscheinung keine spezifische Bedeutung bei. Erst Gruber und Durham erkannten die praktische Verwertbarkeit des Phänomens und haben die allgemeine Aufmerksamkeit darauf gelenkt. Unmittelbar darauf wurde die spezifische Bedeutung durch Veröffentlichungen von R. Pfeiffer und Kolle, sowie von R. Pfeiffer und Vagedes bestätigt und weiter verfolgt und ergänzt.

Gruber und Durham beobachteten, dass nach Zusatz einer winzigen Menge von Blutserum von Tieren, die gegen Cholera, einer Anzahl von Vibrionen, Typhus, B. coli und B. pyocyaneus sorgfältig immunisirt waren, zu den betreffenden Mikroben eine unmittelbare Vereinigung derselben zu Häufchen eintritt und die Eigenbewegung zum Stillstand kommt (Gruber'sche Reaktion). Die Bildung der Häufchen kann leicht mit unbewaffnetem Auge beobachtet werden. Die Häufchen werden immer grösser und fallen endlich auf den Boden des Röhrchens, in dem sie enthalten sind. Dieselbe Erscheinung lässt sich auch mit dem Blut oder Blutserum Typhus- und Cholerakranker oder von Typhus- und Cholerarekonvalescenten hervorrufen. Blut von nicht an Typhus Erkrankten zeigt die Reaktion nicht oder nur in viel geringerem Masse und nur bei starker Konzentration. Diese Agglutination ist nach Gruber und Durham auf's Engste mit der Schutzwirkung der Immunsera verknüpft und das eigentlich Charakteristische derselben, da das durch das Serum bedingte Klebrigwerden der Bakterien eine Vorbedingung für die Bakteriolyse im Körper der aktiv und passiv immunisirten Tiere bildet. Mikroskopisch lässt sich aller-

dings, wie R. Pfeiffer konstatirte und Gruber auch neuerdings zugiebt, eine eigentliche Quellung der Bakterienhüllen nicht beobachten. Nach R. Pfeiffer kommt diese Häufchenbildung durch das nicht plötzliche, sondern allmähliche Erlöschen der Bewegungsfähigkeit der Bakterien zu Stande, wobei dieselben sich mit ihren Geisseln verfilzen und vermöge der schon allen normalen Bakterien zukommenden Klebrigkeit sich zusammenballen.

Von verschiedenen Seiten wurde die Agglutination als ein rein physikalischer Vorgang aufgefasst. Bordet glaubt, dass es sich bei der Reaktion nicht um eine Lebensäusserung der Bakterien, sondern um eine passive Reaktion von seiten der protoplasmatischen Substanzen handelt, da ja auch die Reaktion mit abgetöteten Kulturen gelingt; er hält das Phänomen für einen Prozess, der mit der Molekularattraktion zu thun hat und weist auf einige Analogieen hin. Setzt man z. B. zu einem Serum, das rote Blutscheiben suspendirt enthält, Serum einer anderen Tierart, so tritt Häufchenbildung der Blutkörperchen ein. Wachstum von Choleravibrionen in Meerschweinchenserum, das Erythrocyten enthält, bringt eine Agglomeration der letzteren zu Stande. An den roten Blutkörperchen lässt sich dabei so wenig, wie es an kleineren Bakterien möglich ist, ein Aufquellen oder Klebrigwerden erkennen. Erwärmung auf 60° löst nach Bordet schnell die Häufchenbildung der Bakterien oder Blutscheiben, darauf folgende Abkühlung soll sie sich wieder bilden lassen, und zwar soll dieser Wechsel 2—3mal hintereinander ausgelöst werden können. Für diese Anschauung Bordet's sprach ferner die von Kraus mitgeteilte und von Widal und Sicard bestätigte Beobachtung, dass die Reaktion auch mit den Kulturfiltraten von Cholera, Typhus und Pest gelingt. Diese gewann Kraus dadurch, dass er den Zerfall der Zellen in den Kulturen abwartete oder dass er die Zellsäfte bei einem Druck von 300 Atmosphären auspresste. Die so erhaltenen zellfreien Flüssigkeiten bildeten, wenn sie mit spezifisch wirksamem Serum gemischt wurden, flockige Niederschläge. Doch waren diese Niederschläge in ihrem Volumen recht bedeutenden Schwankungen unterworfen und blieben manchmal ganz aus. Die Reaktion war gleichfalls spezifisch und gelang bei Verwendung von andersartigem Serum nicht. Kraus und Paltauf sind daher der Ansicht, dass die Agglutination darauf beruht, dass die Bakterien spezifische Stoffe an ihr Medium abgeben, welche vom Serum gefällt

werden, und dass sie dann durch den in der Flüssigkeit entstehenden Niederschlag umhüllt und rein mechanisch mit zu Boden gerissen werden, wie sonst feine suspendirte Teilchen durch massige Niederschläge mitgenommen und die Flüssigkeiten geklärt werden. Doch sprechen gegen diese Annahme eine Reihe von Thatsachen, so u. a. die, dass dem Serum zugesetzte heterologe Bakterien, wie z. B. B. coli zu einer Mischung von Typhusserum und Typhusbacillen nicht mit niedergerissen werden.

Die Gruber'sche Reaktion ist dadurch von besonderer Wichtigkeit, da sie spezifischer Natur ist und daher zu differentialdiagnostischen Zwecken wie die Pfeiffer'sche Reaktion, welche im Tierkörper vor sich geht, verwendet werden kann. Vor der letzteren hat sie den Vorzug der Einfachheit, da sie keine Tiere, keine grossen Anforderungen an die Experimentaltechnik, sowie keine Kulturen von bestimmter hoher Virulenz beansprucht; sie kann daher auch in einem kleineren Laboratorium ausgeführt werden, was von besonderem Vorteil ist. Allerdings hatte Gruber bezüglich der Spezifität der Reaktion eine gewisse Einschränkung gemacht, da er gefunden hatte, dass die Wirkung der Agglutinine keine auf die betreffende Bakterienart streng begrenzte ist und auch verwandte Arten je nach dem Grade der Verwandtschaft mehr oder weniger stark beeinflusst werden. So wird z. B. das B. coli und der B. enteritidis Gärtneri von Typhusserum noch bei stärkeren Verdünnungen (1 : 30 bis 1 : 50) agglutinirt als z. B. Choleravibrionen. Doch steht dieser Befund mit der spezifischen Wirkungsweise der Immunsera nicht in wesentlichem Widerspruch, da die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des spezifischen Serums ganz bedeutende sind. In der Praxis wird man vor Irrtümern am leichtesten und sichersten dadurch geschützt, dass man die Menge des zum Eintritt der Reaktion notwendigen Immunserums quantitativ genau austitrirt. Echte Typhusbacillen werden durch weit geringere Mengen (1 : 100 bis 1 : 500) agglutinirt, ebenso ist dies bei Choleravibrionen der Fall. Überhaupt sind bei der Ausführung der Reaktion zu differentialdiagnostischen Zwecken eine Reihe von Kautelen zu beachten, wenn man von Irrtümern bewahrt werden soll. Neben einer Kontrolle mit normalem Serum schützt die quantitative Austitrirung des Serums, d. h. die Bestimmung der geringsten Serummenge, welche noch deutliche Agglutination giebt, am besten vor solchen Irrtümern.

Ausser bei Typhus und Cholera wurden die Agglutinine bei Pest (Deutsche Pestkommission), Pneumonie (Besançon und Griffon), Febris recurrens (Gabritschewsky), sowie bei Fällen von Colibacillose und Proteusbacillose (Pfaundler) beobachtet. Besonders bei Typhus hat das Phaenomen als sog. Widal'sche Reaktion eine grosse praktische Bedeutung für die Typhusdiagnose gefunden. Widal zeigte nämlich an einem grossen Krankenmaterial, dass nicht nur bei Typhusrekonvalescenten, sondern auch schon in den ersten Wochen und Tagen der Erkrankung das Blutserum agglutinirende Eigenschaften besitzt, und daher das Verfahren für klinisch-diagnostische Zwecke besonders wertvoll ist. Trotzdem ist es nicht weniger als recht und billig, die Reaktion die Gruber-Widal'sche Reaktion zu nennen, nachdem Widal durch Gruber auf die Serumreaktion aufmerksam wurde und die von ihm benützte Methode die ursprüngliche von Gruber und Durham publizirte darstellt.

Die Reaktion wird in der Weise ausgeführt, dass man das Blut bezw. Blutserum eines Typhuskranken oder Typhusverdächtigen zu einer Aufschwemmung frisch gewachsener Typhusbacillen giebt. Das Blut wird hierzu durch Einstich in eine Fingerkuppe oder in das Ohrläppchen gewonnen, in einer kleinen, sterilen Pipette aufgesogen und in ein kleines, enges, sterilisiertes Reagensglas ausgeblasen. Hierauf lässt man dasselbe einige Stunden stehen, bis das Serum ausgepresst ist oder man centrifugirt. Dann wird die Verdünnung des Serums mit Bouillon gemacht, am besten sofort im Verhältnis von 1 : 50. Da nämliches normales Serum bei stärkerer Konzentration (1:30) unter Umständen auch agglutinirt, so ist diese Verdünnung als die niedrigste Grenze zu betrachten. Das Serum von Typhuskranken hat dagegen meist in sehr starken Verdünnungen (bis zu 1:5000) deutliche agglutinirende Wirkung. Wichtig ist ferner die Berücksichtigung einiger Kautelen, so besonders der Virulenz und des Alters der verwendeten Typhuskultur; man muss eine höchstens 20 Stunden alte Typhuskultur von mittlerer Virulenz nehmen. Auch die Beobachtungsdauer und die Temperatur der Umgebung spielt eine Rolle: ist nach länger als 1, höchstens 2 Stunden die Reaktion nicht eingetreten, dann ist sie als negativ zu bezeichnen. Als Kennzeichen der Reaktion benutzt man am besten die Bildung der Häufchen unter gleichzeitiger Beobachtung einer Kontrollprobe der Aufschwemmung allein. Bleiben hier die Bakterien isolirt, so ist die Agglutination beweisend, selbst

dann, wenn nur eine kleine Minorität der Bakterien zu Häufchen vereinigt wird.

Die Reaktion tritt bei Typhuskranken unter Umständen schon am 2.—3. Tage, meist aber erst später ein, sie fehlte aber auch schon in der 3. Krankheitswoche und wurde erst in der Rekonvaleszenz beobachtet. Sie kann aber dann, nach überstandenem Typhus, jahrelang bestehen bleiben. Man muss deshalb bei der Schlussziehung auf das Vorhandensein oder Fehlen von Typhus aus dem Verlaufe der Reaktion etwas vorsichtig sein. Eine positive Reaktion spricht sicher für Typhus mit einer einzigen Ausnahme, nämlich wenn das Individuum bereits vor kürzerer oder längerer Zeit Typhus durchgemacht hat. In diesem Falle besitzt das Serum unter Umständen beträchtliche agglutinirende Werte. Diese Fehlerquelle ist deshalb gefährlich und daher streng zu beachten, da auch ganz leichte als Typhus gar nicht erkannte Infektionen oder sogar Fälle, bei denen überhaupt gar keine Krankheitserscheinungen zu beobachten waren, noch nach Monaten die spezifische Blutveränderung ergeben können. Immerhin lässt sich auch in solchen Fällen an dem Steigen oder Sinken der Agglutinationswirkung bezw. aus dem Fehlen von Wertveränderungen bei wiederholten quantitativen Bestimmungen erkennen, ob es sich um eine frische oder eine vor längerer Zeit abgelaufene Typhuserkrankung handelt. Der negative Verlauf der Reaktion bei einer einmaligen Untersuchung spricht auch nicht mit Sicherheit gegen Typhus, da oft die Untersuchung des Blutes im Beginn der Erkrankung, ja selbst noch im Beginn der 3. Krankheitswoche oder noch später resultatlos verläuft und erst später positives Ergebnis giebt. Man muss daher bei negativer Reaktion die Untersuchung stets einige Tage später nochmals wiederholen und in je weiter vorgeschrittenem Stadium der Krankheit die Reaktion negativ verläuft, mit um so grösserer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dann nicht um Typhus. Jedenfalls muss man aber bei einem negativen Ausfalle der Reaktion so oft wie möglich dieselbe wiederholen, ehe man ein endgültiges Resultat abgiebt.

Die agglutinirenden Substanzen werden bei der Mischung mit Bakterien wesentlich geringer oder verschwinden ganz, d. h. sie werden bei der Reaktion verbraucht. (Gruber). R. Pfeiffer zeigte, dass nur die Choleravibrionen beim Wachstum in verdünntem Choleraserum die spezifischen Substanzen zerstören oder verbrauchen, wäh-

rend choleraähnliche Bakterien, wie der Vibrio Metschnikovii u. a. die agglutinirenden Substanzen unangetastet lassen. Ferner zeigte sich, dass bei dem Wachstum der Vibrionen in der Serumverdünnung nur die agglutinirenden Stoffe angegriffen werden, dass dagegen die im Tierkörper wirkenden bakteriolytischen Substanzen dabei fast gar keine Veränderung erleiden und fast ihre volle Wirksamkeit behalten.

Über die Beziehungen der Agglutinine zu den bakteriolytischen Substanzen, sowie zu der Immunität überhaupt, herrschen verschiedene Ansichten. Wie schon erwähnt, hielten Gruber und Durham die Agglutination für das eigentliche Charakteristische der Schutzwirkung der Immunsera, da das durch das Serum bedingte Klebrigwerden und Quellen der Bakterienhüllen eine Vorbedingung für die Auflösung im Tierkörper bildet. Die durch das Aufquellen der Bakterien geschädigten Mikroben sollen leichter durch die normalen Schutzkräfte des Körpers, die Alexine, angegriffen werden. Demnach wären die bakteriolytischen Substanzen eine Summirung von Agglutininen und Alexinen. Eine ähnliche Ansicht hat auch Bordet und Trumpp; letzterer betrachtet die Agglutination als den sichtbaren Ausdruck einer durch das spezifische Immunserum bedingten tiefer greifenden Schädigung der Bakterienzelle, wodurch diese für den Einfluss der Alexine bedeutend angreifbarer wird. Trumpp zeigte, dass dieser schädigende Einfluss der Agglutination um so grösser ist, je stärker die Agglutination selbst eintritt.

Von verschiedenen Seiten wurden aber Bedenken gegen diese Anschauung erhoben. So zeigte R. Pfeiffer, dass sehr starke Serumverdünnungen, die im Reagensglas nicht die geringste Agglutinationswirkung zeigten, sondern sogar für die Cholerabakterien ein gutes Nährsubstrat abgaben, im Meerschweinchenperitoneum noch die stärksten vibrionenauflösenden Effekte veranlassten. Auch solche Serumverdünnungen, bei denen die Agglutinine vollständig verbraucht waren, gaben im Meerschweinchenkörper noch deutliche und typische Vibrionenauflösung. Ferner wurden von den verschiedensten Seiten im Blute von Typhuskranken, sowie von künstlich gegen Cholera oder Typhus immunisirten Menschen die Agglutinine vermisst, während bakteriolytische Substanzen deutlich nachweisbar waren und umgekehrt, oder aber es bestanden keine proportionalen Beziehungen zwischen der Höhe der Agglutinationswirkung und der bakteriolytischen

Wirkung (R. Pfeiffer und Kolle. Levy). Fraenkel und Otto sahen, dass bei Verfütterung von Typhuskulturen an Hunden konstant nur die agglutinirenden Substanzen im Blutserum auftreten, die bakteriolytischen dagegen gar nicht oder nur vereinzelt. Bei der intraperitonealen Einverleibung der Typhuskulturen dagegen, wobei zweifellos eine vollständige Resorption der Bakterien vom Peritoneum aus erfolgt, erlangte das Serum beide Eigenschaften.

Die Agglutination kann also unter Umständen unabhängig von den bakteriolytischen Schutzstoffen in Aktion treten und ist nicht immer als eine Vorbedingung dieses letzteren Vorganges aufzufassen.

Nach Emmerich und Loew erklärt sich die verschiedene Wirkung der Immunsera bei Cholera und Typhus innerhalb und ausserhalb des Körpers durch den Luftabschluss, wie er in der Bauchhöhle, im subkutanen Gewebe u. s. w. mehr oder weniger vollkommen besteht. Bei anaërober Behandlung zeigte Cholera- und Typhus-Immunserum auch in vitro bakteriolytische Eigenschaften, während dieselben bei Luftzutritt ausblieben. Entsprechend einer grösseren bakteriolytischen Wirkung des Blutserums bei Luftabschluss ist nach E. und L. um so früher eine Heilung zu erwarten. Man kann also daraus auf die Prognose des Falles schliessen und E. und L. empfehlen daher bei Typhus das Blut, statt wie bei der Gruber-Widal'schen Reaktion auf Agglutination, unter Anaërobiose auf seine bakteriolytische Wirkung zu prüfen. Das Verfahren soll sowohl für die Diagnose als für die Prognose Ausschlag gebend und jedenfalls zuverlässiger sein, als der unter Umständen zu Täuschungen Veranlassung gebende Agglutinationsversuch.

Bezüglich der Beziehung der Agglutinine zu der erworbenen Immunität wurden von verschiedenen Seiten Zweifel darüber erhoben, ob dieselben überhaupt etwas mit der Immunität zu thun haben oder wenigstens in wesentlicher Beziehung zu derselben stehen. Wie eben erwähnt, hatte wiederholt Serum von künstlich gegen Cholera und Typhus immunisirten Menschen, sowie von Typhuskranken und Typhusrekonvalescenten in der 2.—4. Woche keine Spur einer agglutinirenden Wirkung im Reagensglase, während im Tierkörper eine starke bakteriolytische Wirkung zu konstatiren war. Nach Widal und Sicard zeigt ferner das Blut von Fröschen, welchen ohne Schaden grosse Dosen von Typhusbacillen eingespritzt werden können, nach 7—10 Tagen sehr deutliche Agglutination, die

um so stärker wird, je mehr Bacillen eingespritzt werden. Trotzdem bleiben die eingebrachten Typhusbacillen lebensfähig und vollvirulent, weshalb Widal bezweifelt, dass die Reaktion als eine Abwehrreaktion aufzufassen sei. Bordet beobachtete, dass das Pferdeblutserum Tetanusbacillen im Glas agglutinirt, trotzdem das Pferd sehr empfänglich für Tetanus ist. Ferner führt Bordet Beispiele an, wo trotz der Agglutination Immunität fehlte, und andere, wo trotz der Immunität die Reaktion ausblieb. Er ist daher ebenso wie Metschnikoff der Ansicht, dass die Reaktion nur eine Nebenwirkung, nicht die Ursache der Immunität repräsentirt. Endlich ist noch eine sehr wichtige Beobachtung von Stern zu erwähnen. In einem sehr schweren Falle hatte die Agglutinationswirkung am Anfang der 9. Woche mehr als 1 : 1000 betragen; einige Tage darauf begann ein Recidiv und nun betrug der Wert 1 : 5000. Der Umstand, dass trotz des hohen Agglutinationswertes des Blutserums ein Recidiv eintrat, spricht nach Stern gegen die Annahme, dass die erworbene Immunität gegen Abdominaltyphus zu der agglutinirenden Wirkung des Serums in Beziehungen stehe. Wenn auch diese Beobachtungen gegen eine wesentliche Beziehung zwischen den Agglutininen und der Immunität zu sprechen scheinen, beweist doch wohl das regelmässige Auftreten dieser Substanzen bei künstlich immunisirten Tieren und Menschen, sowie das jetzt bereits in einer so grossen Zahl von Typhusfällen konstatirte Vorhandensein der spezifischen Agglutinine und andererseits das Fehlen derselben bei Nicht-Typhösen einen Zusammenhang des Phänomens mit dem Zustandekommen der Immunität.

Von verschiedenen Seiten wurde die Höhe der Agglutinationsfähigkeit eines Serums in Beziehung zur Schwere der Erkrankung gebracht, doch sprechen die meisten diesbezüglichen Beobachtungen dagegen. Im Allgemeinen steigt zwar die agglutinirende Wirkung des Serums im Verlaufe der Krankheit und fällt mit der Rekonvalescenz, doch findet manchmal schon auf der Höhe der Krankheit ein erhebliches Sinken statt. In vielen Fällen zeigte es sich, dass das Serum trotz sehr schwerer Krankheit nicht sonderlich stark oder sogar wenig agglutinirte, während Fälle mit leichtem oder nur mittelschwerem Verlauf hohe Agglutinationswerte hatten. Manchmal kommt es auch in der Rekonvalescenz noch zu einem Anstieg und zuweilen sogar nach anfänglichem Sinken noch zu einer sekundären Erhebung.

Was die Natur der Agglutinine betrifft, so hielten Gruber und Durham dieselben für Abkömmlinge der spezifischen Leibesbestandteile der Bakterien, welche jedoch erst im immunen Tier durch Umwandlung (Verbindung mit den Bestandteilen des infizirten Organismus) erzeugt werden. Doch zeigten Levy und Bruns, dass das Blutserum auch der mit keimfreien Filtraten von Typhus, Cholera, Proteus und Pyocyaneus behandelten Kaninchen deutliche agglutinirende Eigenschaften selbst bei starken Verdünnungen hatte. Ähnliche Beobachtungen haben Widal und Sicard mitgeteilt. Demnach scheint die Einverleibung der Bakterienleiber nicht zum Auftreten der spezifischen Blutveränderung notwendig zu sein.

Gegen äussere Einflüsse sind die Agglutinine verhältnismässig widerstandsfähig: längeres Erhitzen auf 55—60° schädigt diese Schutzstoffe im Gegensatz zu den Alexinen nicht: erst durch höhere Hitzegrade werden sie geschädigt und zerstört. Diffuses Tageslicht hat ebenso wie Austrocknung und Fäulnis wenig Einfluss auf diese Substanzen. Durch Porzellanfilter scheinen sie wenigstens zum Teil zurückgehalten zu werden, dagegen sind sie dialysirbar. Widal und Sicard zeigten, dass durch Ausfällung und Trennung der Eiweisskörper aus dem Blute dem Serum die Agglutinationsfähigkeit genommen wird, dagegen agglutinirten die ausgefällten Eiweisskörper (Globuline) noch deutlich.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist noch wenig bekannt; ob dieselbe wie die der bakteriolytischen Stoffe in der Milz, den Lymphdrüsen oder dem Knochenmark zu suchen ist, erscheint nach Untersuchungen von Rath zweifelhaft.

3. Bakteriolytische Enzyme (Emmerich und Loew).

Emmerich hatte schon vor 10 Jahren die jetzt fast allgemein angenommene Hypothese aufgestellt und vertreten, dass die künstliche Immunität durch im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten gelöste chemische Stoffe bedingt sei. E. und L. sind nun mit Nencki und R. Pfeiffer der Ansicht, dass diese immunisirenden Stoffe enzym- oder fermentartiger Natur sind. Diese Enzyme werden aber nach E. und L. nicht, wie seither angenommen wurde, nur vom Tierkörper, sondern auch von den Bakterien gebildet. Weiterhin giebt es Enzyme, die nicht ausschliesslich auf ein Bakterienprotoplasma abgestimmt sind, sondern auch solche, welche verschiedene Arten von Bakterien

aufzulösen vermögen, wie sich z. B. für das Pyocyaneus-Enzym experimentell feststellen liess. Dass solche bakteriolytischen Enzyme von den Bakterien selbst gebildet werden, lässt sich in Kulturen des B. pyocyaneus nachweisen. Untersucht man den Bodensatz einer einige Wochen alten Pyocyaneuskultur mikroskopisch, so findet man, dass die gesamte üppige Bakterienvegetation aufgelöst ist. Anfangs findet sich Agglutination als erstes Stadium der Auflösung und dann vollständige Auflösung der Bakterien. Die Agglutination beruht übereinstimmend mit der Ansicht von Gruber auf einer Quellung der äusseren Membran der Bakterienzelle.

Die Bakterien, deren Membran durch die Enzymwirkung verquollen und teilweise aufgelöst ist, haben die Fähigkeit der vegetativen Thätigkeit verloren, dieselben sinken zu Boden und werden bei beschränktem Sauerstoffzutritt, wie er auch im menschlichen und tierischen Körper besteht, bald ganz aufgelöst. Die Agglutination ist also nicht nur eine Eigenschaft der Immunsera. Diese Enzyme können vermöge ihrer Fähigkeit, Bakterienmembranen zu lösen, wohl die Bakterien schädigen, ohne dem Tiere selbst Schaden zu bringen, da im tierischen Organismus keine Membranen vorkommen, welche chemisch identisch mit denen der Bakterien sind. Die Enzyme selbst werden wahrscheinlich in den Bakterien als Zymogene produzirt und entwickeln die Enzymnatur ausserhalb, vielleicht unter Lufteinfluss. Dass vorzugsweise das Enzym einer bestimmten Art geeignet ist, die Membranen derselben Art zu lösen, erklärt sich dadurch, dass Membran wie Enzym Produkte ein und desselben Protoblasten sind.

Die Alexine des Blutes sind nach E. und L. wahrscheinlich auch nur bakteriolytisch wirkende Enzyme, welche durch Bakterienenzyme leicht zerstört werden, wenn die Bakterienaussaat relativ gross ist. Bakteriolytische Enzyme sind im tierischen und menschlichen Organismus stets vorhanden und möglicherweise beruht auf ihrer Thätigkeit die natürliche Resistenz gegen bakterielle Infektionskrankheiten.

Da es gebräuchlich ist, Enzyme durch die Endung „ase“ zu bezeichnen, so nannten die Autoren das bakteriolytische Enzym des B. pyocyaneus Pyocyanase und sprechen also weiter von einer Cholerase, Typhase, Diphtherase u. s. w.

Von der Erfahrung ausgehend, dass nach Bouchard die Pyo-

cyaneusbacillen im Organismus die Milzbrandbacillen zu vernichten vermögen, stellten die beiden Autoren zunächst quantitative Versuche über die Auflösung der Milzbrandbacillen durch Pyocyanase in vitro an. Sie fanden, dass grosse Mengen dieser Bakterien in kürzester Zeit ausserhalb des Tierkörpers aufgelöst wurden. Dieselbe Wirkung hatte die Pyocyanase auch auf Choleravibrionen, sowie auf Typhus-, Diphtherie- und Pestbacillen. Bei anaërober Behandlung war die bakteriolytische Wirkung der Pyocyanase im allgemeinen eine raschere als bei aërober; es wird also im Organismus die Wirkung dieses Enzyms eine viel energischere sein als in vitro. Übrigens soll, wie bereits erwähnt, das spezifische Cholera- und Typhusserum auch in vitro unter anaëroben Verhältnissen, wie sie innerhalb des Organismus vielen Ortes gegeben sind, gleichfalls bakteriolytische Wirkung besitzen, die bei Luftzutritt ausbleiben soll. Der Unterschied zwischen der agglutinirenden und der bakteriolytischen Wirkung dieser Sera würde demnach nur im Sauerstoffzutritt liegen; bei der Pyocyanase ist derselbe bei weitem kein so deutlicher.

Auf Grund der stark bakteriolytischen Wirkung der Pyocyanase in vitro wurden Versuche über die Wirkung derselben im Tierkörper gemacht. Auch hier zeigte sich dieselbe Wirkung, indem sehr grosse Mengen von Milzbrandbacillen, die durch subkutane Injektion in den Organismus gelangt waren, binnen kurzer Zeit durch das Pyocyaneus-Enzym vollständig aufgelöst und so das Tier vor der tötlichen Milzbrandinfektion gerettet wurde. Dagegen zeigte es sich, dass eine Immunisirung mit Pyocyanase gegen Milzbrand, wenigstens mit solchen Quantitäten, die zur Heilung genügten, nicht erreichbar war. Dies muss darauf zurückgeführt werden, dass der grösste Teil der Pyocyanase in den Stoffwechselprodukten des Körpers zu Grunde geht und dass nur ein kleiner Teil sich mit einem Eiweisskörper des Organismus zu einem hochmolekularen und trypsinfesten Körper verbindet, der nicht so leicht in den tierischen Zellen diosmotisch eindringt und daher vor raschem Zerfall geschützt ist. Diese Verbindung des Enzyms mit dem Körpereiweiss bezeichnen E. und L. als Pyocyanase-Immunproteïdin und es gelang ihnen, diesen gleichfalls bakteriolytisch wirkenden Körper auch in vitro synthetisch darzustellen und Tiere damit erfolgreich zu immunisiren. Die Immunität soll mindestens mehrere Wochen dauern. Besonders stark

immunisirend zeigte sich das bei Benutzung von Organeiweiss hergestellte Immunproteïdin.

Für die praktische Verwertung der neuen Heilmethode bei Milzbrand des Menschen und der Tiere, sowie eventuell bei Typhus, Pest und anderen Infektionskrankheiten wurde mittels chemischer Fällung die reine, prompt immunisirend wirkende Pyocyanase gewonnen. Die Pyocyanase wirkt auch entgiftend auf die Toxine pathogener Bakterien; insbesondere soll sie imstande sein, der Vergiftung des Organismus durch das Diphtherietoxin entgegen zu arbeiten, weshalb E. und L. dieses Enzym neben dem Heilserum für die Behandlung der Diphtherie empfehlen.

Diese interessanten Untersuchungen und die daran geknüpften Folgerungen von E. und L. ergeben eine grosse Reihe ganz neuer Gesichtspunkte für die Lehre von der künstlichen Immunität und der Heilung von Infektionskrankheiten, die von den seitherigen Anschauungen vieler Forscher sehr verschieden sind und die für die praktische Immunisirung von grosser Bedeutung werden können. Eine Nachprüfung von anderer Seite ist bis jetzt noch nicht erfolgt.

4. Antileukocidin.

Denys und van de Velde zeigten bei Immunisirungsversuchen gegen Staphylokokken, dass diese Kokken ein Gift erzeugen, welches die Eigentümlichkeit hat, die Leukocyten zu vernichten und dem sie daher den Namen Leukocidin beilegten. Das Leukocidin fand sich in Bouillon- und Serumkulturen und in weit höherem Grade im pleuritischen Exudat bei Kaninchen, die mit virulenten Staphylokokken in die Pleura geimpft waren. Ein solches Exsudat scheidet beim Stehen zwei Schichten ab: eine klare oberflächliche und eine tiefe opake. In der klaren Schicht ist Leukocidin gelöst. Bringt man in ein Tröpfchen dieser Flüssigkeit lebende Leukocyten, so werden dieselben je nach der Virulenz der vorher gebrauchten Staphylokokken und der daraus resultirenden Menge von Leukocidin in 3—10 Minuten abgetötet. Das Leukocidin ist ähnlich wie die Alexine sehr labil: Erwärmung auf 58° vernichtet es. Es ist sehr wirksam, sodass es auf 1000 Teile Kochsalzlösung oder normales Serum verdünnt noch zerstörend auf Leukocyten wirkt.

Es zeigte sich nun, dass in dem Blute von Tieren, die künstlich gegen Staphylokokken immunisirt waren, ein Körper sich bildet,

der die Wirkung des Leukocidins vollständig aufhebt und die Tiere gegen diesen Stoff unempfindlich macht. Die Verfasser bezeichneten diesen Schutzstoff als Antileukocidin.

Zur Gewinnung desselben wurden Kaninchen mit filtrirten Staphylokokkenbouillonkulturen immunisirt, bis sie die 10fach tötliche Dosis ertrugen. Das nun in dem Serum befindliche Antileukocidin schützte die Leukocyten vor der Zerstörung, ohne aber eventuell den Tod des Tieres an Intoxikation zu verhindern. Je höher die Immunität des Tieres ist, um so mehr kann man das Serum verdünnen, um noch eine Leukocidinlösung von bekannter Stärke zu neutralisiren. Auf diese Weise hat man also auch einen Massstab für die Titrirung des Antileukocidins. Dass das Leukocidin in der That durch das Antileukocidin neutralisirt wird, lässt sich einwandsfrei beweisen; Antileukocidin ist durch Erwärmung auf 58° nicht zu vernichten wie Leukocidin: mischt man nun diese beiden Substanzen zur Neutralität und erwärmt auf 58°, so bleibt das Gemisch neutral.

Übrigens giebt es auch Tiere, welche schon im normalen Serum so viel Antileukocidin besitzen, dass es zu keiner Leukocidinwirkung in ihrem Körper kommt. So verhielten sich Hunde, welche mit Staphylokokken getötet waren, ebenso wie erst immunisirte und dann durch Staphylokokken getötete Kaninchen. Die Leukocyten blieben in beiden Fällen am Leben, da sie das natürlich vorhandene bezw. künstlich erworbene Antileukocidin geschützt hatte, während bei einem nicht immunisirten Kaninchen das sich in wenigen Stunden entwickelnde Leukocidin die weissen Blutkörperchen vernichtete.

Ob Kaninchen, bei denen sich Antileukocidin gebildet hat, nun auch gegen die lebenden Staphylokokken immun sind, ist noch nicht entschieden. Doch hat durch diese Entdeckung unsere Kenntnis von im Blute auftretenden Schutzkörpern eine wichtige Bereicherung gefunden.

B. Schutzstoffe bei erworbener Giftimmunität. Antitoxine.

(Behring und Ehrlich).

Die spezifisch baktericiden Substanzen und die Agglutinine besitzen im Wesentlichen keine antitoxischen Eigenschaften gegenüber den in den Zellleibern bestimmter Bakterien (namentlich Cholera- und Typhusbakterien) enthaltenen (intracellularen) Giftstoffen; wenig-

stens ist ihre antitoxische Wirkung nicht wesentlich höher als die von normalem Blutserum. Wesentlich verschieden hiervon ist die Wirkung einer anderen Gruppe von Schutzstoffen, der Antitoxine, deren Kenntnisse wir hauptsächlich den Arbeiten Behring's und Ehrlich's verdanken. Die Antitoxine wirken nicht oder wenigstens nur in geringem Grade auf die lebenden Bakterien, sondern nur auf die von den Bakterien gebildeten Toxine. Gewisse Bakterien (besonders Diphtherie- und Tetanusbacillen, auch der B. botulinus und B. pyocyaneus) bilden, wie wir gesehen haben, lösliche Toxine und die Krankheit selbst beruht auf einer Vergiftung durch diese von den Bakterien producirten Giftstoffe. In der Rekonvalescenz findet man dann im Blute Antitoxine, die am stärksten mehrere Wochen nach dem Überstehen der Krankheit auftreten. So fanden Klemensiewicz und Escherich im Blute mehrerer von Diphtherie genesender Kinder immunisirende Eigenschaften. Abel konnte dies bestätigen und beobachtete zugleich, dass diese Schutzkraft im Blutserum nicht vor dem 8. bis 11. Tage nach Ablauf der Erkrankung nachweisbar ist, dass sie in späterer Zeit nach Ablauf von $1\frac{1}{2}$, 2 und $2\frac{1}{2}$ Monaten zwar meist fehlt, dass sie jedoch auch nach Ablauf von 5 Monaten noch erhalten sein kann. Bei solchen Krankheiten, welche vorzugsweise auf der Wucherung der Bakterien und nur nebensächlich auf der Wirkung der aus der Leibessubstanz der Bakterien frei werdenden Giftstoffe beruht, sehen wir antitoxische Eigenschaften im Blute der Rekonvalescenten nicht zu Stande kommen. Speziell nach dem Überstehen von Typhus und Cholera sind spezifische Antitoxine im Blute nicht nachweisbar.

Ausser bei der natürlich erworbenen Immunität finden sich die Antitoxine auch bei der künstlichen Immunisirung von Tieren mit den Bakteriengiften. Durch methodische Einverleibung von anfangs kleinen und allmählich immer mehr steigenden Giftdosen kann man auch die empfindlichsten Individuen gegen die allergrössten Giftdosen immunisiren. Gradweise mit der immer weiter gehenden Giftgewöhnung nimmt auch das sich im Organismus bildende Antitoxin an Menge zu. Auch das Blutserum von natürlich giftresistenten Tieren erlangt nach Einverleibung entsprechender Giftmengen antitoxische Eigenschaften. So zeigen die von Hause aus gegen Tetanusgift unempfindlichen Hühner nach Einverleibung grosser Tetanusgiftmengen, welche bei diesen Tieren jedoch keine krankmachenden

Wirkungen äussern, spezifische antitoxische Eigenschaften in ihrem Blutserum (Vaillard, Knorr). Ebenso ist dies bei den von Natur aus gegen Diphtherie unempfindlichen Ratten (Klemperer, Aronson).

Ausser gegen Bakterientoxine gelang es auf diese Weise auch Antitoxine gegen mehrere Pflanzengifte (Ricin, Abrin, Robin) sowie gegen Schlangengift herzustellen. Im allgemeinen wirken die Antitoxine spezifisch: d. h. jede Giftbehandlung hat nur die Entstehung eines einzigen Antitoxins zur Folge. Einige wenige Ausnahmen davon sind allerdings bekannt geworden. So schützt nach Ehrlich das Serum von Tieren, die gegen ein bestimmtes Pflanzeneiweiss, Robin, gefestigt sind, sowohl gegen Abrin als gegen Ricin. Nach Roux soll auch die Abrinvergiftung durch Diphtherieserum aufgehalten werden, doch konnte dies Ehrlich nicht bestätigen.

In geringem Grade wurden die Antitoxine auch bisweilen bei Gesunden angetroffen. So fanden Wassermann und Abel in dem Blutserum gesunder Menschen, welche niemals eine Diphtherie überstanden zu haben angaben, Schutzkörper, welche bezüglich ihrer Intensität, sowie der Häufigkeit ihres Auftretens mit dem Alter der betreffenden Individuen zunahmen. In 17 Fällen von $1\frac{1}{2}$ bis 11-jährigen Kindern besassen 11 in ihrem Serum sehr starke antitoxische Eigenschaften, 2 nur geringe und 4 liessen jeden Schutz vermissen. Bei 34 Blutproben von Erwachsenen zeigten 28 antitoxisches Serum und zwar stieg mit zunehmendem Alter die Häufigkeit und der Grad des Schutzwertes. Wahrscheinlich ist also diese immunisirende Eigenschaft des Blutes eine durch das Überstehen einer vielleicht nicht einmal zur Beobachtung gekommenen echten Diphtherieerkrankung erworbene und es ist nicht unmöglich, dass Individuen, die ein derartiges Serum besitzen, weniger für Diphtherie disponirt sind als andere. Das Entstehen der Antitoxine während einer sehr leichten Erkrankung konnte Escherich bei einem Falle von Hausinfektion direkt beobachten. Ein Kind, dessen Serum keine antitoxischen Eigenschaften gegen Diphtherietoxin hatte, erkrankte an einer äusserst leichten, unter anderen Verhältnissen wohl übersehenen Rachendiphtherie. Einige Zeit nach dem Schwund der Membranen wurde die Blutuntersuchung nach der gleichen Versuchsanordnung wie früher wiederholt mit dem Resultate, dass das Blut nun starke antitoxische Eigenschaften besass.

Über die Wirkungsweise der Antitoxine auf die zugehörigen Toxine waren lange Zeit die Meinungen geteilt. Man kann die Wirkungen des Antitoxins bis jetzt nur durch seine Eigenschaften dem Gift gegenüber nachweisen, indem man zu einer genau bestimmten Menge Gift im Reagensglase die entsprechende Menge Antitoxin zumischt und das Verhalten dieser Mischungen am Tier prüft. Bei einer genügenden Menge von Antitoxin tritt keine Spur von Giftwirkung mehr auf; das Gift erscheint also völlig verschwunden. Die Frage ist nun, in welcher Weise dieses Verschwinden des Giftes stattgefunden hat. Behring hielt dieselbe ursprünglich für eine einfache Zerstörung des Giftes in rein chemischem Sinne, wobei das Antitoxin keinen Schaden leidet. Entgegen dieser Annahme waren Buchner und Roux auf Grund einer Reihe experimenteller Versuche der Ansicht, dass erst im Organismus der Ausgleich durch eine Art antagonistischer Wirkung auf dieselben Körperelemente erfolgt. Buchner wies nach, dass Mischungen von Tetanusgift und Tetanusantitoxin, welche von Mäusen vertragen wurden, auf Meerschweinchen eine starke tetanische Wirkung ausübten, viel stärker als nach der Verschiedenheit der Empfindlichkeit beider Tierarten zu erwarten gewesen wäre. Wäre die Mischung thatsächlich völlig wirkungslos und das Gift thatsächlich zerstört gewesen, so wäre die Injektion des Gemisches bei jeder Tierspecies unschädlich gewesen. Knorr zeigte jedoch, dass man bei der Verwendung von sehr hohen Gift- und Antitoxinkonzentrationen Mischungen erhält, auf die die sehr empfindlichen Meerschweinchen und die tausendmal unempfindlicheren Kaninchen ziemlich gleichmässig reagiren.

Ausser der Annahme einer direkten Giftzerstörung oder der eines indirekten physiologischen Antagonismus ist noch die dritte Möglichkeit vorhanden, dass beide Substanzen, das Toxin und das Antitoxin, in eine gegenseitige lockere Verbindung, eine Art Doppelverbindung treten, sodass beide Stoffe verschwinden, um einen dritten für die Körperzellen indifferenten zu bilden. Für diese Annahme sprechen zunächst eine Reihe von Knorr ausgeführter Versuche. Bei längerem Stehenlassen, namentlich aber bei Erwärmen auf 55° C. von neutralen Mischungen von Tetanusgift und -Antitoxin zeigte sich eine Unveränderlichkeit des Gemisches; das Gift blieb in der Hitze beständig und es machte sich nach der Erwärmung des

neutralen Gemisches kein Antitoxinüberschuss geltend, wie es doch der Fall sein müsste, wenn Anteile des Giftes zerstört worden wären. Gewöhnliches Serum war dagegen nicht im stande, unter den gleichen Bedingungen die zerstörende Einwirkung der Hitze auf das Tetanusgift zu verhindern.

Für das Entstehen einer chemischen Bildung sprechen auch noch eine Reihe bei anderen Giften gefundener Thatsachen. Calmette erhitzte ein neutrales Gemisch von Schlangengift und antitoxischem Serum auf 68°. Das Schlangengift wird bei dieser Temperatur noch nicht zerstört, dagegen das Antitoxin. Die neutrale Mischung zeigte sich nach dem Erhitzen wieder giftig, das Gift war also durch den vorherigen Kontakt mit dem Antitoxin nicht verändert worden. Ähnliche Resultate erhielt Wassermann mit Pyocyaneusgift und -antitoxin. Die Wirkung des Pyocyaneusgiftes wird durch Kochen nicht zerstört, während das Pyocyaneusantitoxin durch Siedehitze vernichtet wird. Wurde ein solches Gemisch von Toxin und Antitoxin, das für Meerschweinchen völlig unschädlich war, auf 100° erhitzt, so starben die Tiere an dem Pyocyaneusgifte. Durch erneute Zumischung von Immunserum konnte die in der gekochten Mischung auftretende Giftwirkung wieder aufgehoben werden.

Den direkten und ohne weiteres augenfälligen Beweis der rein chemischen Beziehung erbrachte Ehrlich durch einen Reagenzglasversuch. Er konstatirte, dass die agglutinirende Wirkung, die das Ricin auf die roten Blutkörperchen im Reagenzglase ausübt, durch das Serum von gegen Ricin immunisirten Tieren (Antiricin) aufgehoben wird und zwar bestanden in diesem Falle im Reagenzglas und innerhalb des Organismus genau dieselben quantitativen Verhältnisse. Weiterhin zeigten Kanthack, sowie Stephens und Myer, dass die in der Verhinderung der Blutkoagulation sich äussernde Wirkung des Kobragiftes durch Zusatz von Kobraantitoxin in vitro aufgehoben wird. Auch für das giftige blutkörperchenlösende Aalserum, sowie für das auf gewisse Blutarten haemolytisch wirkende Crotin konnte eine quantitative Einwirkung des Antitoxins in vitro festgestellt werden (Kossel, Morgenroth). Da bei dieser Einwirkung von Toxin und Antitoxin in vitro ein Einfluss vitaler Vorgänge auf die Beziehungen zwischen diesen beiden Substanzen vollständig ausgeschlossen ist, so ist die Annahme einer chemischen Bindung im höchsten Grade wahrscheinlich.

Allerdings ist die Art dieser Bindung eine eigentümliche und nicht der gewöhnlichen chemischen Bindung gleichzusetzen. Die Vereinigung geht zwar im allgemeinen nach dem Gesetz der Multipla vor sich, d. h. wenn eine Einheit Gift durch eine gewisse Menge Antitoxin neutralisirt wird, so vermag 100mal mehr Antitoxin auch 100 Gifteinheiten zu binden. Doch zeigen sich hierbei gewisse quantitative Abweichungen, welche ein Licht auf die Art der Vereinigung zwischen Gift und Antitoxin werfen. Knorr, sowie Behring und Ransom fanden nämlich beim Tetanus, dass je geringer die Konzentration der beiden Stoffe (Toxin und Antitoxin) ist, desto mehr Antitoxin nötig ist, um die Neutralisation rasch und vollständig zu bewirken. Die chemische Bindung zwischen Gift und Antitoxin in vitro erfolgt also vollständiger, wenn konzentrirte Lösungen zusammengemischt werden, als beim Zusammenbringen verdünnter Lösungen. Ferner ist auch die Vereinigung um so langsamer und unvollkommener, je geringer die Konzentration der beiden Stoffe ist. Die Temperatur spielt dabei eine beschleunigende Rolle. Noch wichtiger ist folgende gleichfalls von Knorr gefundene Thatsache. Giebt man mehr Gift zu, als die vorhandene Giftmenge zu neutralisiren vermag, so wirkt dieser Giftüberschuss physiologisch nicht gleich der thatsächlich mehr zugefügten Menge Gift, sondern viel schwächer. So können 100000 Gifteinheiten, die einer konzentrirten neutralen Mischung im Überschuss zugesetzt sind, möglicherweise nur ebenso wirken, wie 20 Gifteinheiten, die frei und für sich (d. h. nicht in einem neutralen Gemisch) zur Anwendung gelangen. Zur Aufhebung der krankmachenden Wirkung dieser 100000 Gifteinheiten sind aber nicht, wie nach der physiologischen Wirkung anzunehmen, 20 Einheiten Antitoxin nötig, sondern annähernd 100000 Einheiten. Die physiologische Wirkung des Giftüberschusses ist also verändert. Wir sehen daraus, wie wenig diese Toxine und Antitoxine mit einfachen chemischen Körpern und wie wenig die Art ihrer Bindung mit den gewöhnlichen chemischen Bindungen in nähere Parallele gesetzt werden kann.

Was die Entstehung der Antitoxine betrifft, so sind dieselben als Produkte der lebenden Körperzellen und zwar nach Ehrlich der für das Gift empfindlichen Zellen aufzufassen. Ehrlich hat hierfür eine geistreiche Hypothese gefunden. Diese sog. Seitenkettentheorie lässt sich kurz in folgenden Sätzen wiedergeben:

1) Ein Gift ist nur für solche Individuen krankmachend, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen und Geweben besitzen. (Ehrlich nennt den Teil der Zelle, an den das Gift herangeht, die toxophore Seitenkette.)

2) Die Antitoxine entstehen, wenn die giftbindende Substanz von diesen Zellen abgestossen wird und in das Blut übergeht; mit anderen Worten: dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Giftmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind also nichts anderes, als die im Verlaufe des Immunisirungsprozesses abgestossenen und immer wieder regenerirten toxophoren Seitenketten, d. h. die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen.

Die Richtigkeit dieser Hypothese wurde für das Tetanusantitoxin durch Wassermann und Ransom experimentell festgestellt. Wenn man nämlich Tetanusgift in tötlichen Dosen empfindlichen Tieren einspritzt und nach dem Tode derselben die einzelnen Organe auf ihren Giftgehalt untersucht, so zeigt sich, dass überall beträchtliche Giftmengen vorhanden sind; nur im Centralnervensystem, auf das das Tetanusgift einwirkt, ist keine Spur von Gift vorhanden. Ferner fand sich, dass das Hirn und Rückenmark gesunder tetanusempfindlicher Tiere Substanzen enthält, die ganz ähnlich wie das Tetanusantitoxin immunisirter Tiere das Tetanusgift unschädlich machen. Bei einer Mischung von Tetanusgift und einer frischen Rückenmarksemulsion vom Meerschweinchen tritt bei kleinen Giftmengen völlige Entgiftung, bei grösseren eine deutliche Abschwächung der Giftigkeit ein. Ebenso schützt nach Versuchen von Wassermann eine solche Emulsion, 24 Stunden vor der Infektion eingespritzt, Tiere vor der tötlichen Infektion. Ähnliche Resultate hatte Kempner mit dem von dem B. botulinus gebildeten Botulismustoxin.

Von Bedeutung ist, dass nur das Rückenmark von empfindlichen Tieren solche schützenden Eigenschaften besitzt, das von immunen Tieren (Hühner) dagegen nicht.

Marie zeigte, dass die verschiedenen Teile des Gehirns verschiedene antitetanische Erscheinungen besitzen. Am wirksamsten sind die Zellen der Gehirnoberfläche, weniger wirksam die der Centralganglien und das verlängerte Mark. Marie betrachtet übrigens die Wirkungen der Nervensubstanz nicht analog der des Antitoxins.

Zur Neutralisirung des Giftes bedarf es nämlich einer Kontaktwirkung zwischen den nervösen Elementen und dem Toxin. Spritzt man an verschiedenen Stellen des Körpers das Toxin und die Gehirnemulsion ein, so sterben die Tiere in derselben Zeit wie unbehandelte Kontrolltiere. Auch Behring hält es nach einigen von ihm angestellten Versuchen noch für zweifelhaft, ob die tetanusgiftwidrigen Eigenschaften der toten Nervensubstanz identisch mit den Eigenschaften des spezifischen Blutantitoxins ist.

Nach der Annahme von Ehrlich erklärt sich der Mechanismus des Zustandekommens der Antitoxinproduktion durch den giftbehandelten lebenden Organismus in der Weise, dass durch die Inanspruchnahme von Zellsubstanz für die Giftneutralisirung ein Defekt in der Zelle entsteht. Wie überall der lebende Organismus Defekte durch Regeneration von gleichartiger Substanz zu ersetzen sucht, so werden auch hier die Zellen zur Neuproduktion des spezifischen Stoffes angeregt. Der Überschuss von regenerirter antitoxischer Substanz wird aber von der Zelle ausgestossen und vom Blute aufgenommen. Im Gegensatz zu dieser Anschauung sprach Knorr auf Grund von Versuchen die Ansicht aus, dass nicht ein Defekt den Anstoss zur Produktion des Antitoxins bildet, sondern ein Zellreiz, dass also nicht die kranke Zelle, sondern im wesentlichen die gesunde Zelle das Antitoxin produzirt. Als Beweis hierfür führt Knorr die Thatsache an, dass die tetanischen Symptome beim Kaninchen wochenlang in ziemlich gleicher Stärke bestehen bleiben können, dass also die vergifteten Zellen ihren Schutzstoff nicht einmal für sich selbst zu ergänzen vermögen und trotzdem ist Antitoxin im Blute vorhanden. Ebenso tritt reichliche Antitoxinbildung beim Huhn auf, während die tetanischen Symptome noch im Zunehmen sind. Ferner liegt die günstigste Giftdosis für Produktion des Antitoxins bei Hühnern unter der krankmachenden Dosis. Empfindliche Tiere dagegen z. B. Meerschweinchen, haben auch nach Überstehen einer Tetanuserkrankung keine nachweisbaren Mengen von Antitoxin im Blut. Aus allem dem schliesst Knorr, dass es nicht die mit Krankheitssymptomen reagirenden Teile des Körpers sind, welche zum Auftreten des Antitoxins Veranlassung geben, sondern die Teile, welche keine eingreifenden Veränderungen erleiden, also die gesunde Zelle.

Buchner und Metschnikoff sind der Ansicht, dass die Antitoxine keineswegs Produkte des immunisirten tierischen Körpers,

sondern entgiftete, d. h. für den Organismus unschädliche Modifikationen der spezifischen Zellensubstanzen sind. Metschnikoff fand, dass das Krokodil (Alligator mississipiensis) von allen Tieren am besten und am schnellsten Antitoxine bildet, obwohl es keine fieberhafte Reaktion auszulösen im stande ist. Schon innerhalb 24 Stunden nach der Einspritzung des Tetanustoxin enthält das Blut Tetanusantitoxin, trotzdem das Krokodil gegen dieses Gift äusserst unempfindlich ist. Es fehlt also hier jener spezifische Reiz, der den Körper zur Antitoxionproduktion erregen könnte. Buchner ist der Ansicht, dass die Antitoxine im wesentlichen nichts anderes als die modifizirten Toxine resp. Bakterienzellsubstanzen selbst sind, die im Körper eine Umwandlung nur insofern erleiden, als dabei ihre giftige Beschaffenheit verschwindet, während die eigentliche spezifische Natur der Substanz unberührt bleibt. Gegen diese Annahme wurde jedoch von verschiedenen Seiten angeführt, dass die im tierischen Organismus gebildete Antitoxinmenge keineswegs allein von der Menge des zugeführten Giftes abhängig ist.

Über die chemische Natur der Antitoxine wissen wir noch sehr wenig. Dieselben sind verhältnismässig widerstandsfähig gegen äussere Einflüsse, jedenfalls viel resistenter als die Alexine. Das Tetanusantitoxin erträgt nach Buchner 70—80°, die Einwirkung des Sonnenlichts, ja selbst die Fäulnis, ohne zerstört zu werden. Alle Versuche haben ferner ergeben, dass die Antitoxine Eiweisskörper sind oder jedenfalls fest an Eiweisskörpern haften; die Darstellung der reinen Antitoxine ist noch nicht gelungen.

Die Antitoxine sind durch den Vater nicht vererbbar, dagegen können dieselben von der Mutter durch den fötalen Kreislauf an den Fötus mitgeteilt oder aber nach der Geburt mit der Milch an das Junge abgegeben werden. Bei Versuchen an Mäusen mit Ricin und Abrin stellte Ehrlich fest, dass Junge von einem abrinimmunen Vater und einer nicht-immunisirten Mutter keine Abrin-Immunität erbten, während immunisirte Mütter ihre Giftfestigkeit auf ihre Nachkommen vererbten. Es war also die künstliche Immunität nicht durch den Vater, sondern durch die Mutter übertragen worden. Die Richtigkeit der Vermutung, dass hierbei die Milch wesentlich beteiligt sei, konnte Ehrlich durch seinen „Ammenversuch" beweisen. Nach dem Wurf einer immunisirten und einer ungefähr gleichzeitig befruchteten Kontrollmaus wurden die Mütter vertauscht.

Die von der immunen Maus abstammenden, aber von einem normalen Kontrolltier gesäugten Jungen besassen schon nach 21 Tagen nur noch einen ausserordentlich niedrigen Immunitätsgrad, während die Milch der immunen Amme den Säuglingen einen relativ hohen Grad von Immunität verlieh.

Auch für Tetanus wurde die Übertragung der Immunität durch die Milch auf den Säugling erwiesen. Hiebei zeigten Ehrlich und Hübener, dass die von der Mutter übertragene Immunität mit dem Ende des zweiten Monats, sicher nach dem dritten Monat erlischt. Diese Immunität ist demnach eine vorübergehende und geht nach der Ausscheidung der Antitoxine wieder verloren. Die Enkelgeneration, d. h. solche Tiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammen, zeigen daher keine Spur von Giftimmunität mehr. Allerdings ist durch diese hauptsächlich nur an Mäusen angestellten Versuche noch nicht für alle Tierarten bewiesen, dass die Immunität durch Säugung auf die Jungen verpflanzt wird. Vaillard konnte z. B. bei Kaninchen und Meerschweinchen dies nicht bestätigen.

III. Künstlich erworbene Immunität.

(Schutzimpfung.)

Die Erfahrung, dass durch das einmalige Überstehen einer Infektionskrankheit Immunität erworben wird, führte schon frühzeitig dazu, diesen Schutz künstlich hervorzurufen. So pflegte man bei leichten Masernepidemieen in Familien bei der Erkrankung eines Kindes die anderen absichtlich der Ansteckung auszusetzen und so gegen eine spätere, vielleicht schwerer verlaufende Infektion zu schützen. Man hatte also künstlich diesen Schutz hervorzurufen gesucht und im Laufe der Jahre bildeten sich eine Reihe solcher Methoden aus, welche wir mit dem Namen Schutzimpfung bezeichnen. Diese rein empirischen Impfungen mit dem natürlichen Krankheitsstoff hat eine ungeahnte Erweiterung gefunden, als es gelang, bei einer Reihe von Krankheiten die Erreger zu isoliren und aus denselben ein künstliches Impfmaterial zu gewinnen.

Die Schutzimpfung ist entweder eine nicht spezifische, also eine künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz, wodurch die verschiedenartigsten Krankheiten beeinflusst werden, oder eine spezifische gegenüber einer einzelnen bestimmten Infektionskrankheit.

A. Künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz.

(Nicht-spezifische Schutzimpfung.)

1. Durch nicht-bakterielle Stoffe.

Wie wir gesehen haben, beruht die natürliche Bakterienresistenz wenigstens zum Teil auf der baktericiden Leistung des Blutes, im wesentlichen auf den Alexinen, und dieser Alexingehalt rührt wieder von dem mehr oder weniger starken Gehalt der Flüssigkeiten an Leukocyten her, die durch Sekretionsprodukte dem betreffenden Medium ein stärkeres baktericides Vergnügen verleihen. Eine Vermehrung der na-

türlichen Resistenz lässt sich also theoretisch dadurch herstellen, dass man entweder eine grössere Menge von Alexinen dem Körper zuführt oder aber künstlich eine Hyperleukocytose schafft. Da aber die Alexine bei verschiedenen Tierspecies sich gegenseitig vernichten, so ist nur der zweite Weg möglich. In der That zeigten Tierversuche, dass es durch künstliche Hervorrufung einer Hyperleukocytose möglich ist, eine schwere Tierinfektion im günstigen Sinne zu beeinflussen. So gelang es Pawlowsky durch gleichzeitige Einspritzung einer zweiprozentigen Papayotinlösung Kaninchen vor der tödlichen Milzbrandinfektion zu retten. Loewy und Richter heilten durch wiederholte Injektion von Pilocarpin und Spermin Kaninchen von der Pneumokokkeninfektion. Vaughan konnte durch subkutane Injektion von Nukleïnsäure Tiere gegen spätere Infektion mit Pneumokokken immunisiren. Hahn benutzte zu der Erziehung von Hyperleukocytose Hefenukleïnlösung und Nukleïnsäure. Beim Menschen wurden allerdings bis jetzt noch keine Resultate erzielt, da es schwierig ist, ein Mittel zu finden, das ein starkes Ansteigen der Leukocytenzahl ohne gleichzeitige andere ungünstige Nebensymptome bewirkt. Das stark wirkende Pilocarpin ist zu giftig. Übrigens zeigte Hahn beim Menschen, dass das baktericide Vermögen des Blutserums im wesentlichen von der Leukocytenzahl abhängt. Am meisten Aussicht auf Verwendbarkeit beim Menschen haben Hefenukleïn und Nukleïnsäure aus Hefe.

Die Zimmtsäure gehört mit zu den kräftigsten chemotaktisch wirkenden Stoffen und Landerer empfahl dieselbe zur Behandlung der Lungentuberkulose. Vermöge dieser chemotaktischen Eigenschaften soll die Zimmtsäure eine künstliche Entzündung in der Nachbarschaft der tuberkulösen Herde bilden und durch interstitielle Pneumonie und Bildung einer dichten Umhüllung zur Abkapselung des Tuberkels führen. Die Bacillen sind in diesem Stadium schon fast völlig verschwunden. Die bisher von Landerer an tuberkulösen Menschen mit dieser Methode erzielten Erfolge sind sehr beachtenswert und verdienen entschieden weitere Nachprüfung.

Durch Injektion verschiedener Substanzen (Tuberkulin, Nukleïnsäure, Blutserum, Bouillon, Harn, ja sogar physiologischer Kochsalzlösung) konnte Issaeff einen gewissen Schutz gegen die Cholerainfektion hervorrufen, welcher besonders stark bei der intraperitonealen, weit schwächer bei der subkutanen Injektion sich äusserte. Alle

diese Substanzen zeigten die gemeinsame Eigenschaft, eine lokale, im Peritoneum sich abspielende oder auch eine allgemeine Leukocytose zu erzeugen. Die Resistenz nahm in demselben Massstab ab als die Zellreaktion des Organismus zur Norm zurückkehrte. Von dieser vorübergehenden, meist nach 4—5 Tagen geschwundenen erhöhten Widerstandsfähigkeit ist natürlich die spezifische Choleraimmunität streng zu unterscheiden, welche sich durch das Vorhandensein der spezifisch bakteriolytischen Substanzen im Blut der immunisirten Tiere auszeichnet und bei der noch nach 3—4 Monaten deutliche schützende Wirkungen vorhanden sind.

Eine andere künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz kann man nach v. Fodor durch Änderung des Alkalescenzgehaltes des Blutes hervorrufen. v. Fodor fand, dass der Grad der Alkalescenz des Blutes, sowie die Fähigkeit des Organismus, nach der Infektion die Alkalescenz des Blutes mit entsprechender Intensität zu steigern, von wesentlichem Einfluss auf die Immunität bezw. Disposition der Individuen ist. Künstlich alkalisirte Versuchstiere widerstanden der Wirkung einer Infektion mit Milzbrandbacillen energischer als mit Alkali nicht behandelte. Durch Darreichung von Alkalien z. B. Natriumcarbonat liesse sich demnach die Alkalescenz und damit die Resistenz des Organismus künstlich steigern. Kurt Müller beobachtete eine Steigerung in der Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand bei subkutaner Zufuhr von Salz (Fleischextrakt).

Ferner kommen noch für die künstliche Steigerung der Resistenz solche Mittel in Betracht, welche eine stärkere Blutversorgung und Blutzufuhr einzelner Körperteile hervorzurufen im Stande sind. Hierher gehört zunächst die venöse Stauungshyperaemie durch elastische Umschläge, wie sie von Bier bei der Behandlung der Gelenktuberkulose mit sehr günstigem Erfolge angewendet wird; in neuerer Zeit verwendet Bier zur Erzielung einer gemischten, d. h. arteriell-venösen Hyperaemie eigene Saugapparate, die hauptsächlich bei chronischem Gelenkrheumatismus ausgezeichnete Erfolge aufzuweisen haben. Auch der Alkohol wirkt nach Buchner als sehr starkes Reizmittel auf die Gefässe; er bewirkt Erweiterung der betreffenden Arterien und dadurch eine Vermehrung der durch die betreffenden Organteile in der Zeiteinheit durchströmenden Blutmenge. Dadurch müssen also alle die Wirkungen, welche das Blut, wie wir

gesehen haben, auszuüben vermag, insbesondere also auch die resorptiven und bakterienfeindlichen in erhöhtem Masse zur Geltung kommen und wir werden dadurch in den Stand gesetzt, die Infektionserreger mit fortwährend erneuten Mengen von antibakteriellen Stoffen in Kontakt zu bringen. In der Praxis haben sich Alkoholverbände bereits sehr gut bewährt.

Es giebt also eine Reihe von Mitteln, welche eine bewusste Lenkung und Konzentration des Blutstroms ermöglichen. Für die Praxis haben diese Mittel vor den ersterwähnten Leukocyten-anlockenden Stoffen Vorteile. Wir können zwar mit diesen Stoffen lokale Leukocytenansammlung zu einer beliebigen Körperstelle oder allgemeine Hyperleukocytose im Blute bewirken, aber bei ersterer fehlt es an der raschen Rückwanderung der angesammelten Zellen und bei letzterer können wir die Wirkung nicht gerade auf den Punkt konzentriren, wo wir die Wirkung nötig haben. In beiden Beziehungen treten uns beim Blute keine Schwierigkeiten entgegen.

Endlich ist natürlich die Besserung des Ernährungszustandes, überhaupt aller der früher unter der natürlichen Resistenz angeführten Schutzvorrichtungen ein wichtiger Faktor für die Steigerung der Resistenz.

Viel geringer als unsere Kenntnisse über die Steigerung der Resistenz gegen lebende Bakterien ist die Kenntnis über die Erhöhung der natürlichen Giftfestigkeit des Organismus.

Behring erzielte durch Vorbehandlung mit Wasserstoffsuperoxyd und Jodtrichlorid bei Meerschweinchen eine gesteigerte Resistenz gegen Diphtherie. Durch Vorbehandlung mit Wasserstoffsuperoxyd gelang es, bei diesen Tieren einen gewissen Grad von Widerstandsfähigkeit zu erreichen, der sich dadurch bemerkbar machte, dass die Infektionsstelle kein diffuses Oedem, sondern nur eine zur Abscedirung geneigte pralle Geschwulst erkennen liess.

Roux und Martin fanden Lugol'sche Lösung wirksam. Auch bei der Tetanusvergiftung ist die örtliche Applikation von Jodtrichlorid sowie von Lugol'scher Lösung von Vorteil. Diese Wirkung der Chemikalien erklärt sich leicht durch Giftzerstörung, die auch im Reagenzglase vorhanden ist. Wie schon erwähnt, kann man endlich mittelst normalen Hirns und Rückenmarks von Kaninchen Tiere gegen Tetanusvergiftung und Botulismusvergiftung schützen.

2. Resistenzsteigerung durch lebende Bakterien oder Bakterienprodukte anderer Art.

Auch die Einführung von Bakterien anderer Art erzeugt nur einen zeitweiligen und lokalisirten Schutz einzelner Organe und Organteile in nicht spezifischer Art.

Von den Versuchen mit Bakterien ist in erster Linie die Hemmung der Milzbrandinfektion bei Kaninchen durch Erysipelkokken zu erwähnen (Emmerich). Ähnliche Resultate erhielt Pawlowsky mit dem Bac. Friedländer und dem Bac. prodigiosus. Bouchard mit dem Bac. pyocyaneus. Zur Erklärung dieser Beeinflussung der Milzbrandinfektion durch gleichzeitige Verimpfung anderer Bakterien wurde ursprünglich ein Antagonismus der verschiedenen Mikrobenarten angenommen, doch zeigte Buchner, dass eine Hemmung der Milzbrandinfektion auch mit abgetöteten Bakterienarten anderer Art möglich ist, und dass es sich nicht um einen direkten Kampf der zwei Mikrobenarten handelt, sondern um die Verwertung der entzündlichen mit Hyperleukocytose verknüpften Reizung der Gewebe, welche durch den zweiten Krankheitserreger gesetzt wird.

Auch bei der intraperitonealen Infektion der Meerschweinchen mit Cholera liess sich eine, wenn auch nur vorübergehende vermehrte Resistenz durch andere Bakterienarten (B. pyocyaneus, B. coli, subtilis u. a.) nachweisen (Klein, Sobernheim). Durch intraperitoneale und subkutane Injektion dieser Mikrobenarten wurde gegen die nachfolgende Injektion von Cholera Impfschutz erreicht. Durch die Untersuchungen Issaeff's und Pfeiffer's ist es jedoch festgestellt, dass es sich auch hier nur um eine lokale Erhöhung der Resistenz handelt, welche von der spezifischen Choleraimmunität wesentlich verschieden ist.

An typhuskranken Menschen wurden von Rumpf Einspritzungen von abgetöteten Pyocyaneuskulturen gemacht. Nach kurzem Anstieg der Temperatur zeigte sich allmählich ein Absinken des Fiebers, sodass die Febris continua in ein ausgesprochen remittirendes Fieber überging und es in verhältnismässig kurzer Zeit zur Apyrexie kam. Kraus und Buswell konnten allerdings diese günstigen Resultate nicht bestätigen, nur in 3 Fällen wurde ein wahrscheinlicher Einfluss auf die Temperatur beobachtet. Mit B. pyocyaneus vorbehandelte Tiere widerstanden aber der Typhusinfektion.

Die günstige Beeinflussung der Milzbrandinfektion sowie der

Typhusinfektion durch die Injektion lebender oder abgetöteter Pyocyanenskulturen beruht nach der Ansicht von Emmerich und Loew auf den von ihnen beobachteten starken bakteriolytischen Wirkungen des von den Pyocyanensbakterien gebildeten Enzyms (Pyocyanase) (vgl. S. 34).

Interessante Versuche machte Voges an Tieren, denen Bakterien der haemorrhagischen Septikaemie eingespritzt worden waren. Immunisirt man Tiere nach den verschiedensten Methoden gegen Schweineseuche oder Hühnercholera, so hat das Serum weder baktericide noch antitoxische Eigenschaften im spezifischen Sinne, wohl aber ist eine Veränderung in dem Tiere hergestellt worden, durch welche es nicht allein gegen die tötliche Dosis der Bakterien der in Rede stehenden Krankheiten, sondern sogar gegen ein Vielfaches dieser Dosis widerstandsfähig geworden ist. Dieser Widerstand ist durch eine Steigerung der Resistenz bedingt. Mit dem Serum solcher resistenter Tiere kann man wieder andere Tiere resistent machen, es sind also besondere Eigenschaften im Blute dieser Tiere vorhanden. Eine Steigerung der Resistenz scheint überhaupt nach Voges bei vielen Tieren einzutreten, wenn ihnen Serum von solchen Tieren eingespritzt wird, welche eine Infektionskrankheit durchgemacht haben. Die Wirkung eines solchen Serums ist aber keine spezifische, sondern eine ganz allgemeine. Im Gegensatz zu der lange dauernden spezifischen Immunität dauert auch diese vermehrte Resistenz nur kurze Zeit, wenige Wochen im Durchschnitt, nach deren Ablauf die Tiere gegen die betreffenden Infektionskrankheiten ebenso empfänglich sind, wie vor der Einspritzung des Serums. Voges konnte eine Steigerung der Resistenz gegen die Schweineseuche bei Schweinen erzielen, denen Serum von Schweinen eingespritzt wurde, die an dieser Seuche gelitten hatten, dagegen gelang es nicht Immunität gegen diese Krankheit künstlich zu erzielen. Da eine solche Steigerung der Resistenz nur von kurzer Dauer ist, so sind Impfungen mit solchem Serum für die Praxis nicht geeignet.

B. Künstliche spezifische Immunisirung.

Weit grössere praktische Erfolge als die künstliche Resistenzsteigerung hat die spezifische Immunisirung gegenüber einer einzelnen Infektionskrankheit, die eigentliche Schutzimpfung, erzielt.

Nach Ehrlich unterscheiden wir 2 Hauptarten der künstlichen spezifischen Immunisirung: die aktive und die passive. Unter aktiver Immunisirung versteht man diejenige Veränderung im Organismus, die wir durch Einverleibung der Bakterien oder ihrer Produkte hervorrufen, und die sich alsdann in der Produktion der spezifischen Schutzstoffe im Körper des Geimpften selbst kundgibt; die Immunisirung ist also eine mittelbare. Nach jeder Einverleibung entsteht eine sog. Reaktion, d. h. mehr oder weniger ausgesprochene Krankheitssymptome und dabei die Bildung der Schutzstoffe. Es handelt sich also um eine durch den Immunisirungsvorgang hervorgerufene Umstimmung gewisser Zellenkomplexe des Tieres, welche alsdann die Schutzstoffe aktiv produziren. Da der Organismus selbst diese Stoffe bilden muss, so vergeht bis zum Eintritt der Immunität immer eine gewisse Zeit. Dafür hält der Impfschutz auch relativ lange Zeit, jedenfalls über Monate an, da die gebildeten Schutzstoffe in den Gewebselementen haften. Unter Umständen können die Schutzkörper aus dem Blute verschwinden, ohne dass die Tiere ihre Schutzkraft verlieren.

Unter passiver Immunisirung verstehen wir die Immunisirung mit spezifischem Serum. Ein Tier, dem wir das Blutserum eines aktiv immunisirten Tieres einspritzen, ist nun gleichfalls immun. Passive Immunisirung kennen wir bis jetzt fast nur bei den Toxinen. Der Schutz tritt sofort nach der Serumeinverleibung ein, ohne krankmachend zu wirken. Die Immunität ist eine unmittelbare. Solange das antitoxinhaltige Serum in dem Blute des damit geimpften Organismus kreist, ist derselbe gegen das betreffende Gift geschützt (haematogene Immunität); sobald aber die im Serum enthaltenen Antitoxine ausgeschieden sind, verschwindet auch die Immunität. Der Schutz dauert daher im Gegensatz zur aktiven Immunisirung nur relativ kurze Zeit. Bei der Verwendung von antitoxischem Blutserum anderer Tierarten ist der Schutz ein ganz kurzer (8—10 Tage), da dabei dem Körper fremdartige Substanzen zugeführt werden, die bald wieder ausgeschieden werden. Dagegen ist die Schutzwirkung bei Verwendung von Serum von Individuen derselben Art (z. B. Tetanusserum bei Pferden) eine beträchtlich längere, aber immerhin noch kürzer als bei der aktiven Immunisirung.

Behring zieht es vor, um über das Wesen der künstlichen Immunisirung durch die Wahl der Ausdrücke zur Unterscheidung der Immunisirungsmethoden kein Praejudiz zu schaffen, statt „aktive“

und „passive" Immunisirung „isopathische" und „antitoxische" zu unterscheiden. Es steht nämlich noch nicht fest, ob bei der aktiven Immunisirung ein Unempfindlichwerden der für das spezifische Gift empfindlichen Gewebe, wie man ursprünglich annahm, also eine histogene Immunität eintritt. Bei Tetanus z. B. wird nach Knorr der Körper nicht unempfindlich gegen das Gift, sondern er reagirt im Gegenteile schneller und auf kleinere Dosen, aber nicht mit Krankheitssymptomen, sondern mit Antitoxinproduktion.

Auch bei der spezifischen Immunisirung, sowohl der aktiven wie der passiven, müssen wir eine Immunität gegen die Toxine (Giftimmunität) oder gegen die Bakterien selbst (Bakterienimmunität) unterscheiden. Im ersteren Falle sind die mit einem Gift vorbehandelten Tiere für eine gewisse Zeit gegen dasselbe geschützt. Auf die das Gift produzirenden Bakterien (z. B. Diphtherie- und Tetanusbacillen) hat diese Immunität im allgemeinen keinen Einfluss. Ein Mensch, der gegen Diphtherie immun ist, bleibt, wenn er von neuem mit Diphtheriebacillen infizirt wird, gesund, trotzdem in seiner Mundhöhle Diphtheriebacillen vorhanden sind und hier ihr Gift produciren. Dieses Gift wird aber im Körper des immunen Menschen durch die im Blute vorhandenen Antitoxine unschädlich gemacht. Die künstliche Bakterienimmunität (Cholera, Typhus) ist dagegen ausschliesslich gegen die Bakterienkörper gerichtet, d. h. die Bakterien werden durch die gebildeten Schutzstoffe in der früher beschriebenen Weise zerstört, aufgelöst. Bei dieser Auflösung der Bakterienzelle kann aber das im Zellleib enthaltene Toxin frei werden und so den Körper vergiften, sodass der Organismus zu Grunde geht, trotzdem oder vielmehr weil bakterienfeindliches Serum eingespritzt wurde. Gegen eine derartige Vergiftung mit Bakterienzellgiften sind wir aber bis jetzt machtlos. Das Ideal einer Immunisirung wird also immer sein, wenn das Serum neben der bakterienfeindlichen Wirkung auch eine antitoxische besitzen, also die Bakterienleiber zerstören und die dabei frei werdenden Gifte gleichzeitig unwirksam machen würde. Dies ist aber bis jetzt nur bei einigen Krankheiten und künstlichen Tierinfektionen (B. pyocyaneus) gelungen, worauf wir später noch zurückkommen werden.

Von praktischer Bedeutung ist die in neuerer Zeit konstatirte Thatsache, dass der Zustand erworbener Immunität, aktiver wie passiver, sich meist nur nach ganz bestimmter Richtung und gegenüber einem wohl charakterisirten Infektionsmodus zu äussern vermag.

Tiere, die durch langdauernde Vorbehandlung einen sehr hochgradigen Impfschutz erlangt haben, sind damit nun etwa keineswegs unter allen Umständen unempfänglich geworden, sie können vielmehr bei veränderter Einverleibung des Krankheitsstoffes durch relativ geringe Virusmengen, ebenso wie normale Tiere, getötet werden. So sind tetanusimmune Kaninchen zwar gegen die subkutane Infektion mit virulentem Materiale sicher geschützt, gehen aber dennoch bei direkter intracerebraler Verimpfung des Infektionsstoffes leicht an Tetanus zu Grunde (Roux und Borrel). Derartige Erfahrungen, welche den künstlichen Impfschutz als einen regionären bezeichnen, sind für eine Reihe der verschiedensten Infektionen festgestellt und haben namentlich zu der Erkenntnis geführt, dass die Immunisirung gegenüber einer intravenösen oder stomachalen Infektion in der Regel recht erhebliche, fast unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg zu legen scheint. So kann bei der Choleraimmunität der Meerschweinchen selbst eine ungewöhnlich starke aktive Immunität wenig gegen eine Darminfektion ausrichten, ein Mangel, der um so mehr ins Gewicht fällt, da bei der Spontanerkrankung der Krankheitsstoff stets vom Magen-Darmkanal aus Eingang in den menschlichen Organismus findet. Für die Praxis der Schutzimpfungen sind diese Thatsachen von der größten Bedeutung.

Für die spezifische Immunisirung giebt es eine grosse Reihe von Methoden, die sich folgendermassen einteilen lassen:

I. Aktive (isopathische) Immunisirung.
   1) Schutzimpfung mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern.
   2) Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.
   3) Schutzimpfung mit abgetöteten Krankheitserregern.
   4) Schutzimpfung mit Bakterien-Extrakten (Bakterienproteïnen).
   5) Schutzimpfung mit Stoffwechselprodukten (Toxinen) der spezifischen Bakterien.

II. Passive (antitoxische) Immunisirung.
   Immunisirung durch Übertragung von Serum hochimmunisirter Tiere.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisirung.

Die verschiedenen aktiven Immunisirungsmethoden sind keineswegs gleichwertig. Offenbar ist die Methode die beste, welche gefahrlos, einfach und dabei sicher in der Wirkung ist. Dies wird um so vollkommener erreicht, je genauer man den Impfstoff dosiren kann. Am wenigsten steht dies in unsrer Macht bei Anwendung der lebenden Infektionserreger, weil wir ihre Wachstumsverhältnisse nie vollständig sicher beherrschen können, besser gelingt es bei den abgeschwächten und besonders bei den abgetöteten Bakterien, am besten bei den Bakterienextrakten und namentlich den Stoffwechselprodukten, die als lösliche chemische Stoffe sich sehr leicht und genau dosiren lassen.

I. Aktive (isopathische) Immunisirung.

1. Schutzimpfung mit lebenden Krankheitserregern.

Schon seit Jahrhunderten hatte man bei den Pocken einen künstlichen Impfschutz dadurch erreicht, dass man den Bläscheninhalt von leichten Fällen direkt auf Gesunde übertrug, wobei die Erkrankung in der Regel leicht verlief. Diese Methode der Variolation wurde von der Lady Wortley-Montague, der Gattin des englischen Gesandten in Konstantinopel, im Jahre 1721 nach England verpflanzt und gewann dort, sowie bald auch in Deutschland und anderen Ländern zahlreiche Anhänger. Allerdings war der Erfolg dieser Variolation kein sehr günstiger; zahlreiche Todesfälle wurden dabei beobachtet und die Verbreitung der Blattern sogar befördert, da jeder Geimpfte eine gefährliche Ansteckungsquelle für seine Umgebung bildete.

Später ist mit noch weniger günstigem Erfolge die kutane Impfung des Syphiliskontagiums — Syphilisation — versucht worden.

Die manchmal beobachtete günstigere Wirkung dieser künstlichen Einimpfungen gegenüber der natürlichen Ansteckung erklärt sich dadurch, dass die Krankheitserreger an der gewählten Impfstelle ungünstigere Wucherungsverhältnisse finden als auf den für gewöhnlich betroffenen Schleimhäuten und dass dadurch dem Körper besser Gelegenheit gegeben ist, sich durch Bildung von Schutzstoffen gegen die Krankheitserreger zu wehren.

Weit besseren und praktisch verwertbareren Effekt hat man bei solchen Krankheitserregern zu erwarten, die subkutan überhaupt nicht wuchern und von da keine Allgemeininfektion des Körpers zu Wege bringen,

wie z. B. bei Cholerabakterien. Der erste Forscher, welcher sich mit Choleraimmunisirungsversuchen beschäftigte, war der Spanier Ferran und er hat das Verdienst, zuerst die Immunisirungsmöglichkeit bei Cholera nachgewiesen zu haben. Allerdings war diese That verfrüht, und namentlich hat er sich durch seine Beobachtungen zu voreiligen Schlüssen und Handlungen hinreissen lassen. Ferran hatte Meerschweinchen mit Kulturen behandelt, welche aus Choleraentleerungen stammten und in Bouillon gewachsen waren. Erholten sich die Tiere von dem Eingriff der Injektionen, so widerstanden sie bald darauf selbst tötlichen Dosen der lebenden Cholerakulturen. Auf diese Beobachtung gestützt ging F. zu Versuchen an Menschen über. Er injizirte zunächst 8 Tropfen einer mit Galle versetzten Cholerabouillonkultur, nach 6—8 Tagen folgte eine zweite Injektion von 0,5 ccm und nach weiteren 8 Tagen eine ebensolche. Die Versuche wurden an 25000 Menschen gemacht; das Resultat liess sich nicht übersehen, da keine richtige Statistik angelegt wurde. Übrigens arbeitete F. mit durchaus unreinem Ausgangsmaterial, nicht mit Reinkulturen, es war daher eine Regelung der Dosirung unmöglich. Weit exakter sind die später besprochenen Haffkine'schen Choleraimpfungen in Indien, die teilweise auch mit lebenden Cholerakulturen gemacht wurden. Bei dem Einfluss der Einverleibung von lebenden Cholerakulturen kommt es zur Bildung der bakteriolytischen Stoffe und der Agglutinine; die Untersuchung des Blutserums solcher geimpfter Personen zeigt, dass sich dasselbe ähnlich verhält wie das Serum von Menschen, die die betreffende Krankheit durchgemacht haben. Da aber die gleiche Wirkung von R. Pfeiffer und Kolle auch nach der Einimpfung frisch abgetöteter Kulturen dieser Erreger beobachtet wurde, nimmt man in der Praxis jetzt gewöhnlich abgetötetes Material oder lässt wenigstens eine solche Impfung der Verwendung von lebender Kultur vorangehen.

Hierher gehört auch die in der Praxis verwendete Schutzimpfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Die Impfung erfolgt durch subkutane Injektion von Lymphe oder Gewebssaft aus der Lunge eines soeben getöteten lungenseuchekranken Rindes am Schwanzende der Tiere. In dem straffen Bindegewebe dieser Impfstelle sind anscheinend schlechtere Wucherungsbedingungen für den Erreger gegeben als an anderen Stellen, und es kann daher hier zur zeitigen Bildung von Schutzkörpern kommen. Derartig behandelte Tiere er-

weisen sich dann als immun gegen eine natürliche und künstliche Infektion von Lungenseuche. Ein Nachteil dieser Impfungsmethode ist es, dass nur frische Lymphe verwendet werden kann, da selbst die reinste Lymphe sich nur wenige Wochen lang hält. Nachdem es nun Nocard und Roux neuerdings gelungen ist, Lungenseuchevirus innerhalb und ausserhalb des Tierkörpers zu kultiviren, ist zu hoffen, dass vielleicht durch künstliche Abschwächung des Virus eine neue und zuverlässige Immunisirungsmethode möglich wird.

2. Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.

Eine Reihe dieser Methoden verdanken wir Pasteur, welcher offenbar von der Jenner'schen Entdeckung der künstlichen Erzeugung von Immunität gegen Blattern ausgehend zum erstenmale Schutzimpfungsversuche mit künstlich gezüchteten Bakterien machte.

Die Abschwächung kann durch folgende Mittel erfolgen:

a) Durch hohe Temperaturen, wodurch die Bakterien an Virulenz einbüssen (Milzbrand, Rauschbrand).

b) Mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere (Schutzpockenimpfung durch Kuhpocken, Schweinerotlaufbacillen durch den Kaninchenkörper).

c) Durch Eintrocknung (Wutimpfung).

d) Durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Kaliumbichromat zu Milzbrandkulturen, Glycerin).

e) Durch eine Reihe physikalischer Einwirkungen (Sonnenlicht, hoher Luftdruck, Elektrizität u. a.).

Praktisch verwendet werden besonders die drei ersten Methoden.

a) Abschwächung durch hohe Temperaturen.

Milzbrand. Toussaint war der erste, welcher (1880) Schutzimpfungen gegen Milzbrand dadurch ausführte, dass er defibrinirtes Milzbrandblut 10—15 Minuten lang auf 55° C. erwärmte und es dann unmittelbar als Impfstoff benutzte.

Pasteur stellte einen Impfstoff (Vaccin) durch Züchtung der Milzbrandbacillen bei hoher Temperatur (42—43°) her, wodurch eine Abschwächung der Virulenz dieser Bacillen erfolgt. Das Schutz-

impfungsverfahren besteht darin, dass die Kulturen verschieden lange Zeit bei etwa 42° kultivirt werden. Die Schutzimpfung wird mit den schwächeren 24 Tage bei 42° gehaltenen (I. Vaccin) Kulturen begonnen und 10—14 Tage darauf mit den stärkeren 12 Tage bei dieser Temperatur gezüchteten Kulturen (II. Vaccin) fortgesetzt und vollendet.

Nach diesem Verfahren Pasteur's wurden in Europa ausserordentlich zahlreiche Impfungen an Tieren (Rindern und Schafen) vorgenommen, teils mit günstigem, teils mit wenig befriedigendem Resultate und es sind daher die Urteile über den Wert der Methode nicht einstimmig. Gegen die Methode wurde eine Reihe von Vorwürfen erhoben: es kommt nicht selten vor, dass die Tiere schon durch die Impfung schwer erkranken und sterben, die Verluste betragen mitunter 10—15 %. Die Impfstoffe sind sehr inkonstant, einmal zu stark, das andere Mal zu schwach. Zu schwache Impfstoffe bewirken keinen genügenden Schutz. Ferner dauert der Impfschutz für die Praxis verhältnismässig kurze Zeit (im günstigsten Falle 1 Jahr) und deshalb müssen die Impfungen öfters wiederholt werden. Dadurch wird die Schutzimpfung zu einem kostspieligen und umständlichen Verfahren. Man nimmt daher die Impfung im wesentlichen nur bei Rindern und hier in besonders gefährdeten Gegenden (Milzbranddistrikten) vor.

Rauschbrand. Arloing, Cornevin und Thomas erhitzten zu Schutzimpfungszwecken gegen Rauschbrand das getrocknete und pulverisirte Muskelgewebe der an Rauschbrand eingegangenen Tiere 7 Stunden lang teils auf 85° C., teils auf 105°, wodurch das ursprünglich sehr infektiöse Material verschieden stark abgeschwächt wurde.

Ähnlich wie bei dem Pasteur'schen Verfahren erfolgt auch hier die Impfung erst mit dem schwächeren, dann mit dem stärkeren Vaccin. Nach dieser Methode wurden zahlreiche Impfungen mit gutem Erfolge gemacht und es ist kein Zweifel darüber, dass diese Schutzimpfung die Mortalitätsziffer des Rauschbrandes ganz erheblich herabsetzt und als ein wertvolles Mittel bei der Bekämpfung dieser Seuche angesehen werden muss.

Kitt gab eine verbesserte Methode der Schutzimpfung gegen den Rauschbrand (Abschwächung mittelst strömenden Dampfes) an. Auch durch Verwendung von Reinkulturen der Rauschbrand-

bacillen erhielt Kitt einen brauchbaren Impfstoff. Einzelne Tropfen frischen sporenhaltigen Muskelsafts werden in Bouillonröhrchen auf 70—84° erhitzt. Dadurch werden die sporenlosen Bakterien abgetötet und die Sporen hierauf im Brutschrank zur Auskeimung gebracht. Die Kulturen rufen bei Schafen und Rindern in Dosen von 1—5 ccm unter die Haut gebracht keinen Rauschbrand, wohl aber Immunität gegen denselben hervor. Diese Methode scheint viel weniger gefährlich bezüglich des Impfrauschbrandes zu sein als die früheren. So sind nach einer Zusammenstellung Kitt's unter dem Viehbestande von Rauschbrandalpen folgende Verluste vorgekommen:

	Nicht Geimpfte:	Geimpfte:
1886	107,5 pro Mille	5,6 pro Mille
1887	43,1 „ „	9,6 „ „
1888	78,8 „ „	11,1 „ „
1889	30,6 „ „	17,2 „ „
1890	33,8 „ „	2,5 „ „

Im Jahre 1890 ist bei der einmaligen Impfung mit dem Kitt'schen Impfstoff von 1167 inokulirten Rindern nur ein Stück, von 2803 ungeimpften Rindern sind dagegen 44 Stück an Rauschbrand gefallen.

b) Abschwächung mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere.

Dieses Prinzip ist in der empirisch gefundenen Jenner'schen Schutzpockenimpfung verwertet und Pasteur übertrug dasselbe in genialer Weise auf den Schweinerotlauf der Tiere.

Schon lange hatte man beobachtet, dass das Überstehen der Kuhpocken dieselbe Schutzkraft gegen die menschlichen Pocken gewährt, wie das der letzteren selbst. Im Jahre 1798 veröffentlichte der englische Arzt Edward Jenner diese von ihm näher erforschte, in seiner Heimat, der Grafschaft Gloucester, beim Volke schon lange bekannte Thatsache. Jenner wies ferner nach, dass die Kuhpocken auch von einem Menschen auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können, dass also dieser humanisirte Impfstoff die gleiche Schutzwirkung hat wie der vom Tiere stammende animale Impfstoff. Experimentell wurde in der neueren Zeit wiederholt der Nachweis geführt, dass das Kontagium der Menschenpocken, auf Kälber übertragen, bei diesen typische

Kuhpocken hervorruft, deren Rückübertragung auf den Menschen nur lokale Impfpusteln bewirkt, aber Schutz gegen das Pockenkontagium verleiht. Jenner's Beobachtungen fanden bald Bestätigung, sodass diese Impfmethode überall Eingang fand. Erst später zeigte sich, dass die durch die Impfung erworbene Schutzkraft allmählich abnimmt und daher, wenn der Körper dauernd vor der Blatternkrankheit bewahrt bleiben soll, durch Wiederholung des Verfahrens erneuert werden muss. Durchschnittlich dauert der Schutz nach einer jedesmaligen Impfung etwa 10—12 Jahre. Die günstige Wirkung der Schutzpockenimpfung geht zunächst auf das Bestimmteste hervor aus den von Jenner und seinen Zeitgenossen in mehreren Tausenden von Fällen vorgenommenen Experimenten mit nachfolgender Variolation der geimpften Individuen, ferner ergiebt sich dieselbe in schlagender Weise aus den statistischen Zusammenstellungen aller Länder. Dabei zeigt sich ausnahmslos, dass in den Ländern und Städten ohne Impfzwang die frühere Pockenmortalität sich bis in die neueste Zeit erhalten hat, während sie in angrenzenden Ländern und Städten mit Impfzwang enorm reduzirt oder vollkommen verschwunden ist.

Schweinerotlauf. Die ersten Schutzimpfungen wurden von Pasteur 1882 in der Vaucluse vorgenommen. Pasteur hatte beobachtet, dass Schweinerotlaufbacillen, die durch den Kaninchenkörper hindurchgehen, abgeschwächt werden, dass dagegen nach der Passage durch Tauben eine Steigerung der Virulenz eintritt. Die Schweine wurden daher zuerst mit den schwächeren Bacillen des Kaninchenrotlaufs (Vaccin I) und 12 Tage später mit den stärkeren Bacillen des Taubenrotlaufs (Vaccin II) subkutan geimpft, und die Tiere zeigten sich dann als immun. Versuche in der Praxis haben ergeben, dass die Impfung zwar eine beträchtliche Immunität verleiht, dass aber die Gefahren derselben nicht unbedeutend sind, so dass eine gesetzliche Einführung in Deutschland nicht durchgeführt wurde. In Ungarn hat dagegen das Verfahren viel Verbreitung gefunden und gewinnt noch immer mehr Anhänger. Die Impfverluste waren hier gering (noch nicht 1%). Kritische Nachprüfungen des Pasteur'schen Verfahrens durch Voges und Schütz ergaben, dass mit dieser Methode ein sehr kräftiger Impfschutz erzielt wird, und dass sogar eine so hochgradige Bildung von Schutzstoffen im Blute zu Stande kommt, dass es gelingt, mit dem letzteren

andere Tiere passiv immun zu machen. Dieses Resultat lässt sich mit keiner anderen Methode erzielen, auch mit dem später zu besprechenden Lorenz'schen Verfahren nicht. Allerdings geht diese künstliche Immunität durch allmähliches Ausscheiden der Schutzstoffe wieder verloren. Die bei der Pasteur'schen Methode hervorgerufenen häufigen Erkrankungen und Verluste an Schweinen beruhen nach Voges und Schütz auf der mangelhaften Resistenz der betreffenden geimpften Schweine. Feinere, weniger widerstandsfähige Rassen erkranken ebenso wie unter natürlichen Verhältnissen bei Impfungen nach dem Pasteur'schen Verfahren leichter als die resistenten Rassen, wozu das Landschwein gehört. Da bei dieser Methode lebende Kulturen verwendet werden, so ist übrigens die Gefahr einer Verpflanzung des Rotlaufs in sonst rotlauffreie Räume nicht von der Hand zu weisen.

c) Abschwächung durch Eintrocknung.

Die ersten Versuche in dieser Hinsicht machte Pasteur bei der Hühnercholera. Durch Impfung mit älteren der Luft ausgesetzten und dadurch abgeschwächten Bouillonkulturen der Hühnercholerabakterien, von denen er gleichfalls zwei Vaccins, einen stärkeren und einen schwächeren, herstellte, gelang es Hühner gegen eine Infektion mit vollvirulenter Hühnercholera unempfänglich zu machen.

Weit wichtigere Verwendung hat aber dies Abschwächungsmethode bei der gleichfalls von Pasteur entdeckten Tollwutimpfung ergeben. Da das Verfahren nur bei bereits gebissenen Personen zur Anwendung gelangt, so hat es den Charakter eines Heilverfahrens, doch handelt es sich im Princip um eine aktive immunisirende Wirkung. Bekanntlich sind die Erreger der Hundswut noch völlig unbekannt; trotzdem lässt sich die Krankheit durch Einbringung von Nervensubstanz eines wütenden Tieres unter die Dura mater sicher hervorbringen. Pasteur wies nach, dass eine Veränderung der Virulenz des Virus mittelst Durchleitung desselben durch den Körper verschiedener Tiere möglich ist. So konnte durch Infektionen von Affen das Virus stark geschwächt, dagegen durch die Passage von Kaninchen erhöht werden. Kaninchen werden mit Gehirn eines der Wut erlegenen Hundes geimpft (Virus der Strassenwut) und erkranken nach 12—21 Tagen. Durch fortgesetzte Kaninchenpassage wird die Inkubationszeit immer kürzer und sinkt auf 7 Tage, die

konstant bleiben, zurück (Virus fixe). Nachdem die Gewinnung des Virus fixe durchgeführt ist, wird zur regelmässigen Abschwächung desselben geschritten. Dieselbe besteht darin, dass das virulente Rückenmark in einem Gefäss, dessen Boden mit Stückchen von Kali causticum bedeckt ist, gleichmässig ausgetrocknet wird, sodass eine Emulsion desselben mit jedem Tage eine vorher bestimmbare Abschwächung erleidet. Das 1—4 Tage lang bei 22° getrocknete Rückenmark bewahrt z. B. die Fähigkeit, die Hundswut in 7 Tagen zum Ausbruch zu bringen; ein 5 Tage lang getrocknetes Mark lässt deutlich eine Verspätung der Symptome erkennen; bei dem 12—14 Tage getrockneten Mark ist das Virus völlig unschädlich geworden. Wenn man nun Hunden täglich 1—2 gr Emulsion des getrockneten Rückenmarks und zwar vom 14 Tage lang getrockneten beginnend und bis zum eintägigen oder bis zum frischen Rückenmark fortschreitend injizirt, so werden die Tiere hierdurch gegen eine nachträgliche Infektion geschützt, ja selbst nach der Infektion von Hunden durch den Biss wütender Tiere kann dieses Verfahren noch den Ausbruch der Hundswut hintanhalten.

Damit stets eine ununterbrochene Reihe von Material getrockneten Marks zur Verfügung steht, ist es unerlässlich, täglich wenigstens einem an Wut verendeten Kaninchen das Rückenmark zu exstirpiren und dem Trocknungsprozess auszusetzen und auf der anderen Seite eine entsprechende Zahl von Kaninchen ebenfalls täglich mit dem Virus und zwar in der Weise zu infiziren, dass ein Tröpfchen einer Emulsion der Medulla oblongata eines an Wut verendeten Kaninchens mittels einer mit gebogener Kanüle versehenen Spritze unter die Dura mater des zu diesem Behufe trepanirten Tieres gebracht wird.

Die Behandlung beim Menschen geschieht in der Weise, dass zunächst eine Aufschwemmung von einem 14 Tage lang getrockneten, also avirulenten Rückenmarkstück injicirt wird und allmählich zu immer virulenteren bis zu dem vollvirulenten zweitägigen hinuntergegangen wird. Zur Emulsion wird 1 cm Mark mit 5 ccm einer indifferenten Flüssigkeit verrieben und davon 1—3 ccm subkutan in der Bauchgegend injicirt. Die Injektionen werden anfänglich zweimal, später nur einmal täglich vorgenommen. Die Behandlung dauert etwa 20 Tage, da 5—2 tägiges Mark zur Erzielung einer hohen Immunität mehrfach gegeben wird.

Die Behandlung muss möglichst frühzeitig beginnen, da der

durch die Impfung erzielte Impfschutz auf dem Zustandekommen einer aktiven Immunität beruht, die vom Beginne der Behandlung gerechnet wohl erst nach 3—4 Wochen eintritt. Die Schutzimpfung kann also nur wirksam sein, wenn das Gehirn mit Antikörpern gesättigt ist, bevor das Virus dorthin gelangen konnte.

Nachdem der Modus der Impfung genau ausprobirt ist, sind die Resultate sehr günstige und Schädigungen durch das Verfahren scheinen nicht mehr vorzukommen. Die durchschnittliche Mortalität beträgt unter 0,2 %. Auch in Deutschland wurde im Jahre 1898 im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin nach dem Vorbilde des Pasteur'schen Institutes eine Tollwutstation errichtet, auf der bereits über 350 Menschen ohne Verluste geimpft wurden. Bei einer grossen Anzahl derselben (etwa 80 %) war die Tollwut des beissenden Tieres in dem Institut experimentell festgestellt.

Nach Babes soll es auch gelingen, mit nicht zu starkem Rabiesvirus infizirte Hunde zu retten, wenn sie mit Injektionen von der Medulla oblongata eines normalen Hammels behandelt werden. Besonders gut waren die Erfolge, wenn die Injektionen bereits vor der Infektion begonnen wurden. In vitro mit Rabiesvirus gemischt vermochte eine Medulla-Emulsion, selbst wenn sie in 10facher Menge dem Virus zugesetzt wurde, dessen Wirksamkeit nicht zu zerstören.

Schafpocken. Eine Schutzimpfung gegen diese von den Menschen- und Kuhpocken verschiedene, für Schafe äusserst verderbliche Krankheit wird durch die Verimpfung des am 10. Tage entnommenen Pustelinhaltes an dem Schwanz ausgeführt. Der Nutzen der Impfung besteht darin, dass man sie zu geeigneter Jahreszeit ausführen kann, dass die Verluste weit geringer sind, als bei der natürlichen Ansteckung und dass die Seuchendauer durch eine gleichzeitige Impfung einer Herde bedeutend kürzer ausfällt, als bei den langsam sich ausbreitenden natürlichen Pocken. Von verschiedenen Seiten wurde auch die Darstellung eines abgeschwächten Impfstoffes versucht, indem man den Pustelinhalt bei Zutritt von Luft und Licht verschieden lange Zeit einer Wärme von 25° C aussetzt. Man verimpft verschieden abgeschwächtes Virus, wodurch die Impfung nach Pourquier ganz unschädlich wird und doch beträchtliche Immunität verleiht. Besonders bei algerischen Schafen hat sich diese Methode anscheinend gut bewährt, doch wird dieselbe wegen der Gefahr

der Weiterverbreitung der Schafpocken durch die Impfung verhältnismässig selten gemacht.

d) Abschwächung durch chemische Mittel.

Porkosan. Das Porkosan ist ein Geheimmittel zur Schweinerotlaufimpfung, dessen Herstellung nicht genau bekannt ist. Genauere Untersuchungen von Voges u. a. haben ergeben, dass es wahrscheinlich Bouillonkulturen von Schweinerotlaufbacillen sind, denen reichlich Glycerin zugesetzt ist. Dieser Zusatz bewirkt offenbar eine Abschwächung und Entwickelungshemmung der Rotlaufbacillen, doch konnten von verschiedenen Seiten lebende und virulente Rotlaufbacillen in dem Präparate nachgewiesen werden; ausserdem gingen in der Praxis wiederholt Tiere an typischem Impfrotlauf nach den Porkosanimpfungen zu Grunde. Es handelt sich also um Immunisirung mit lebenden, durch chemische Mittel abgeschwächte Rotlaufbacillen und daher ist die Anwendung des Verfahrens ebensowenig ungefährlich, wie die Pasteur'sche Methode und nur unter den entsprechenden Vorsichtsmassregeln anwendbar.

Wie wir später bei dem Tuberkulin sehen werden, vermag das Glycerin den Bacillen auch einen Teil der immunisirenden Substanzen zu entziehen und dies scheint auch bei den Rotlaufbacillen der Fall zu sein (Voges und Schütz).

Die Vorzüge des Porkosans sollen darin bestehen, dass nach der Impfung mit demselben eine örtliche oder allgemeine Reaktion bei dem geimpften Tiere nicht eintritt und dass nur eine Impfung notwendig ist, um nach 10—14 Tagen einen 6—7 Monate andauernden Schutz gegen den Schweinerotlauf herbeizuführen. Die Erfolge in der Praxis waren äusserst wechselnde; während von verschiedenen Seiten deutlicher Impfschutz beobachtet wurde, hatten andere, darunter gerade zuverlässige Experimentatoren vollständig negatives Ergebnis. Die Widersprüche haben offenbar ihren Grund in der ungleichmässigen Abschwächung der Rotlaufbacillen in den verschiedenen Porkosanpräparaten. In ganz frischen Präparaten sind die Bacillen noch gar nicht oder nur in sehr geringem Grade abgeschwächt, sodass die damit geimpften Schweine unter Umständen an Impfrotlauf eingehen; in weniger frischen Präparaten sind die Bacillen in mässigem Grade abgeschwächt und dann kann ein Schutz nach der Impfung zu Stande kommen; in alten Präparaten endlich

sind die Bacillen so stark abgeschwächt, dass sie überhaupt nicht mehr wirken können. Es dürfte sich daher jedenfalls empfehlen, nur frisches Porkosan zum Impfen von Schweinen zu benützen, weil die Bacillen in der Flüssigkeit sehr schnell absterben, doch ist das Mittel wegen seiner unzuverlässigen und wechselnden Beschaffenheit wenig empfehlenswert und hat auch in neuerer Zeit weniger Verwendung gefunden.

Im allgemeinen werden Zusätze von chemischen Stoffen zur Abschwächung von lebenden Krankheitserregern in der Praxis wenig benützt, noch seltener aber physikalische Einwirkungen, wie Sonnenlicht, hoher Luftdruck, Elektrizität, da hier die Wirkung eine unsichere und schwankende ist.

3. Schutzimpfung mit abgetöteten Kulturen.

Diese Methode geht von dem Prinzip aus, dass die immunisirenden Substanzen gewisser Bakterien im Bakterienkörper, im Zellleib, enthalten sind, wie dies für Typhus-, Cholera- und Pestbakterien nachgewiesen ist. Bei dieser Immunisirungsmethode wird nur Bakterienimmunität, also Immunität gegen die lebenden spezifischen Erreger, dagegen nicht zugleich spezifische Giftfestigkeit erzielt.

a) Cholera.

Trotz der Misserfolge, welche Ferran in Spanien bei Ausführungen von Impfungen gegen die Cholera gehabt hatte, war Haffkine auf Grund von Tierversuchen zu der Überzeugung gelangt, dass die erfolgreiche Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiet in Indien durch eine aktive Immunisirungsmethode nach einem dem Ferran'schen ähnlichen Prinzipe möglich sei. Haffkine führte die Impfung in Indien im Grossen ein und es wurden im Laufe der Jahre von ihm, sowie von verschiedenen Medizinalbeamten über 40000 Menschen geimpft. Pfeiffer und Kolle haben durch exakte Versuche an Menschen und Tieren die nötigen wissenschaftlichen Unterlagen für diese Impfungen gewonnen.

Die Präventivimpfung erfolgt in der Weise, dass eine Aufschwemmung lebender Choleravibrionen, die auf Agar gewachsen waren, injizirt wird, und zwar in 2 Sitzungen, zuerst das schwächere I Vaccin und 5 Tage später das II Vaccin. In der ersten Sitzung wird $^1/_{12}$ Agarkultur von Choleravibrionen, die durch Züchtung bei 39° abgeschwächt und so von Agarröhrchen zu Agarröhrchen übertragen

werden oder $^1/_{12}$ Kultur abgetöteter Vibrionen eingespritzt; in der 2. Sitzung wird $^1/_{12}$ einer Vibrionenkultur injizirt, welche durch eine Anzahl von Tierpassagen eine erhöhte Virulenz erhalten hat (Virus fixe). Als Hauptfolgeerscheinung der Impfung wurde eine Steigerung der Körperwärme um 1—2° C bei den Injizirten im Laufe einiger Stunden nach der Injektion beobachtet, die im Laufe der dann folgenden 24 Stunden wieder zur Norm zurückkehrte. Die Störungen des Allgemeinbefindens waren nur geringe. Nie liess sich irgendwelche dauernde Schädigung der Inokulirten nachweisen.

Kolle zeigte, dass nach der Einverleibung solcher lebender Choleravibrionen im Blutserum der Geimpften spezifisch baktericide Substanzen in beträchtlicher Weise auftraten. Während vor der Impfung 0,5 ccm Blutserum nicht die Spur einer bakteriolytischen Wirkung im Meerschweinchenperitoneum zeigte, hatte das 10 Tage nach der Impfung entnommene Blutserum noch in Mengen von 0,003 ccm deutliche Schutzwirkung. Es zeigte sich ferner, dass eine einzige Injektion einer abgetöteten Kultur dasselbe leistet wie die Injektion lebender Kultur, und dass dabei derselbe Schutzeffekt erreicht wird. Da die Herstellung der lebenden Vaccins schwierig und nicht ungefährlich ist, so ist die Impfung mit solchem sterilem Vaccin vorzuziehen. Man macht nur eine einzige Injektion von $^1/_{10}$ Agarkultur (2 mg frische Kulturmasse in 1 ccm Bouillon-Aufschwemmung), die vor der Injektion durch Erwärmen auf 56° während einer Stunde oder durch Chloroformdämpfe abgetötet wird. Durch Zusatz von 0,5% Phenol lässt sich dieser Choleraimpfstoff lange Zeit (mindestens 10 Wochen lang) konserviren. Einige Stunden nach der Injektion stellt sich als lokale Reaktion an der Einspritzungsstelle eine mässige Infiltration mit grosser Schmerzhaftigkeit bei Druck sowohl wie bei den geringsten Bewegungen ein. Ferner zeigt sich Temperaturerhöhung (zuweilen bis 39° C), Frost, Mattigkeitsgefühl und Appetitmangel. Nach 1—2 Tagen ist diese lokale und allgemeine Reaktion wieder völlig verschwunden. Vom 5. Tage ab beginnt die eintretende Immunität sich durch die stärkere bakteriolytische Kraft des Serums zu dokumentiren; am 20. Tage ist sie auf dem Höhepunkte; manchmal ist sie nach Jahresfrist noch deutlich erhalten. Ein Impfschutz ist also, wie auch in der Praxis bei den Präventivimpfungen beobachtet wurde, vom 5. Tage nach der Injektion ab zu erwarten.

Eine Reihe von Beobachtungen in Indien sprechen entschieden

für die Wirksamkeit der Choleraimpfungen und zeigen, dass durch derartige Inokulationen Menschen gegen natürliche Cholerainfektion geschützt werden können. Zwar war es bei den schwierigen äusseren Verhältnissen nicht möglich, eine Gesamtstatistik über die Morbidität und Mortalität der Geimpften im Vergleich zu den Nicht-geimpften zu erhalten, dagegen zeigen eine ganze Anzahl von beglaubigten Einzelbeobachtungen den Wert der Methode. Während der Choleraepidemie in Kalkutta (1894) wurden die Choleraerkrankungen und -Todesfälle in 36 Häusern mit zusammen 521 Einwohnern genau beobachtet. Von diesen waren 181 kürzere oder längere Zeit vor Ausbruch der Cholera geimpft, während die übrigen 340 nicht geimpft waren. Von den 181 Geimpften erkrankten und starben nur 4 (2.2 %), darunter ein Kind, das 69 Tage vor der Erkrankung geimpft war. Von 340 Nichtgeimpften erkrankten 45 (13,4 %) und starben 39 (11,6 %). Als besonders beweisend für die Schutzkraft der Impfung ist ein Fall hervorzuheben, wo bei 18 Einwohnern eines Hauses der genannten 36 Häuser 4 Erkrankungen mit 3 Todesfällen unter den 7 nicht geimpften Personen vorkamen, während bei den 11 inokulirten Personen sich kein Fall von Cholera ereignete. Bei der Choleraepidemie in „The Gya Jail“ wurde, als bereits 6 Choleraerkrankungen vorgekommen waren, mit den Inokulationen begonnen. Es kamen dann anfangs noch Erkrankungen und Todesfälle an Cholera unter den Geimpften vor, aber im Laufe der folgenden Tage nahmen sie mehr und mehr ab, während die Erkrankungszahl bei den Nichtgeimpften erst noch anstieg, um später langsam zu fallen. Folgende Tabelle veranschaulicht dies:

	Zahl	Erkrankungen	Prozent	Todesfälle	Prozent
Die auf die 1. Impfung folgenden 5 Tage	210 Nichtgeimpfte	7	3,3	5	2,4
	212 Geimpfte	5	2.3	4	1,9
Die auf die 2. Impfung folgenden 5 Tage	197 Nichtgeimpfte	9	4.6	4	2.0
	206 Geimpfte	3	1,5	1	0,5
Die dann folgenden 4 Tage bis zum Schluss der Epidemie	192 Nichtgeimpfte	3	1.6	1	0.5
	201 Geimpfte	0	0	0	0
Gesamtstatistik	202 Nichtgeimpfte	20	9.9	10	4.9
	207 Geimpfte	8	3,9	5	2,4

Bei einer anderen Epidemie zeigte sich deutlich, dass der Impfschutz nur eine begrenzte Zeit nach der Inokulation vorhält und jedenfalls 15 Monate nach der Impfung beim Menschen so gut wie erloschen ist. Auf die Schwere der Erkrankungen hat die Impfung keinen Einfluss. Von den von der Cholera befallenen Geimpften starben ebenso viele wie von den Ungeimpften.

Natürlich ist es notwendig, diese Resultate noch durch zahlreichere Belege zu kräftigen, wozu in Indien reichlich Gelegenheit gegeben ist. Doch berechtigt ausser diesen praktischen Erfolgen der Umstand, dass nach der Injektion deutliche Schutzstoffe auftreten, eine günstige Beurteilung der Methode.

Eine Massenimpfung bei Choleragefahr, wie sie sich in Indien empfehlen würde, kommt für Europa und Deutschland wohl nicht in Betracht. Denn hier besitzen wir anderweitige wirksame, praktisch bereits gut bewährte prophylaktische Massnahmen, die in Indien nicht durchführbar sind (Diagnose der ersten Fälle, Absperrung der Erkrankten, fortlaufende Beobachtung der Verdächtigen verbunden mit rationellen Desinfektionsmassregeln). Dagegen eignet sich das Impfverfahren bei uns zum Schutz von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion infizirter Lokalitäten zu thun haben, überhaupt aller gefährdeter Personen. Hier kann es sicher segensreiche Dienste leisten.

Bei Tieren lässt sich durch Behandlung mit allmählich gesteigerten Mengen abgetöteter Cholerakulturen eine ausserordentliche Häufung der spezifischen Schutzstoffe (der bakteriolytischen und der agglutinirenden) erzielen und so ein hochwirksames Serum gewinnen, welches für die Differentialdiagnose der Choleravibrionen von den verschiedenen verwandten Vibrionen von grossem Nutzen ist. Besonders eignen sich hierzu Meerschweinchen, Ziegen und Kaninchen. Bei Ziegen gelingt es auf diese Weise durch längere Vorbehandlung ein Serum zu bekommen, das noch in Mengen von 0,0002 ccm und weniger Choleravibrionen im Tierkörper auflöst und Agglutination in der Verdünnung von 1 : 2000 bewirkt. Bei Kaninchen erhält man durch eine einmalige Injektion von 3 durch einstündiges Erhitzen bei 65° abgetöteten Kulturen bereits nach 5 Tagen ein sehr wirksames Serum, welches bei 1 : 200 und bei noch stärkeren Verdünnungen starke Agglutination zeigt und auch starke bakteriolytische Wirkungen besitzt. Durch diese

einfache Methode beim Kaninchen kann man die äusserst schwierige und zeitraubende Immunisirung von Ziegen ersparen und man ist auch in kleineren Laboratorien im stande, jederzeit das für differential-diagnostische Zwecke so wichtige Serum selbst herzustellen.

b) Typhus.

In ähnlicher Weise wie bei Cholera wurde von Pfeiffer und Kolle ein Immunisirungsverfahren gegen Typhus angegeben. Die Methode besteht darin, dass eine 18stündige Typhuskultur, in etwas Bouillon aufgeschwemmt, durch einstündiges Erwärmen auf 65° abgetötet wird; dabei gehen die im Bakterienkörper enthaltenen immunisirenden Substanzen nicht zu Grunde. Hierauf wird 0.5% Phenol zugesetzt, wodurch der Impfstoff lange Zeit haltbar ist. Für die Immunisirung eines Erwachsenen bedarf es 2 mg ($^1/_{10}$ abgetötete Kultur). Diese Dosis wird subkutan, am besten unter die Rückenhaut injizirt. Es tritt dann ähnlich wie bei Cholera eine schnell vorübergehende Temperatursteigerung bis auf 38,5° C., Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit ein; die Injektionsstelle ist mehrere Tage auf Druck empfindlich, ebenso die regionären Lymphdrüsen. Übrigens ist die Reaktion individuell verschieden und bei manchen Personen ganz gering. Nach 2—3 Tagen sind alle Erscheinungen völlig zurückgegangen. 10 Tage nach der Impfung hat das Blut deutliche bakteriolytische Eigenschaften, so wirkt z. B. das Serum eines Menschen, welches vor der Impfung selbst in einer Menge von 0,3 ccm ohne jede Wirkung war, 10 Tage nach der Impfung bereits in Dosen von 0,01—0.02 bacillenauflösend und demnach schützend. Dagegen zeigte öfter solches Serum im Glase nur geringe oder gar keine Agglutinationswirkung.

Diese Immunisirungsmethode kann unter Umständen z. B. im Kriege oder zur Zeit von Epidemien von grosser Bedeutung werden. Auch zur Immunisirung von besonders gefährdeten Personen (Krankenwärter u. s. w.) kann die Methode von Nutzen sein, da bekanntlich in den Krankenhäusern stets eine nicht unbeträchtliche Zahl des Wartepersonals an Typhus erkrankt. Allerdings muss erst die Erfahrung lehren, ob bei dieser Immunisirung auch ein Schutz gegen eine Infektion per os erfolgt, was keineswegs sicher ist. In Indien, wo der Abdominaltyphus besonders die neuangekommenen europäischen Soldaten befällt, werden neuerdings von Haffkine an

diesen Impfungen ausgeführt und die seither erzielten Resultate scheinen günstig zu sein.

Die Gewinnung vom hochwertigen Typhusserum bei Tieren mittelst aktiver Immunisirung mit abgetöteten Kulturen erfolgt genau ebenso wie bei der Cholera. Auch hier benutzt man am besten Meerschweinchen, Ziegen oder Kaninchen. Bei Kaninchen erhält man durch einmalige Injektion von 3 bei 65° abgetöteten Typhusagarkulturen nach 10 Tagen ein Serum, welches in Mengen von 0,01 und darunter Typhusbakterien auflöst und im Reagenzglase bei Verdünnungen von 1 : 150 agglutinirt. Die Schutzwerte des Immunserums bei der Typhusimmunisirung sind also wesentlich geringer als bei der Cholerainmunisirung. Auch bei Ziegen gelingt es selbst durch monatelange Behandlung kaum ein Serum zu erhalten, welches in stärkeren Verdünnungen als 0,002 ccm Typhusbacillen auflöst.

Wesentlich verschieden von diesem Immunisirungsverfahren mit abgetöteten Typhuskulturen sind die von Brieger und Wassermann, E. Fraenkel u. a. unternommenen Untersuchungen über die Wirkung der Typhuskulturen zu Heilzwecken. E. Fraenkel beobachtete nach Injektion von bei 63° sterilisirten Typhuskulturen bei Typhuskranken wiederholt eine deutliche Beeinflussung der Temperaturkurve. Beumer und Peiper injizirten Typhuskranken kleine Dosen einer abgetöteten Typhuskultur und sahen nach einigen Injektionen völlige Fieberlosigkeit eintreten. Eine praktische Bedeutung haben jedoch diese Versuche vorerst nicht erlangt.

c) Pest.

Bei dem Ausbruche der Pest in Indien im Jahre 1897 versuchte Haffkine ein aktives Immunisirungsverfahren mit abgetöteten Pestkulturen. Diese künstliche Immunisirung beruht auf der Annahme, dass das natürliche Überstehen der Pest gegen eine neue Erkrankung Immunität verleiht, doch können auch mehrfache Erkrankungen vorkommen. Allerdings sollen diese Fälle dann im allgemeinen milde verlaufen; eine relative Immunität ist also vorhanden. Der Impfstoff wird in der Weise hergestellt, dass 1 Monat lang bei 37° gewachsene Bouillonkulturen bei mässiger Hitze (70°) 1 Stunde lang erhitzt werden. Dadurch werden die Pestbacillen sicher getötet und dabei die immunisirenden Substanzen möglichst wenig geschädigt.

Die Impfung wird in der Praxis meist am Oberarm oder am Bauch gemacht. Erwachsene erhalten $2^1/_2$—3 ccm, grössere Kinder 1 ccm und kleinere $^1/_2$ ccm. Die darauf folgenden Reaktionen, welche in Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle mit geringem Fieber bestehen, sind sehr wechselnd, sie fehlen manchmal gänzlich und können mitunter recht stark sein, gehen aber in der Regel nach 1—2 Tagen spurlos vorüber. Eine dauernde schädliche Wirkung ist niemals beobachtet worden. Wenn es möglich ist, wird die Injektion nach 8—10 Tagen wiederholt und zwar mit einer etwas stärkeren Dosis. Gewöhnlich bleibt es aber bei einer einzigen Impfung, weil die Geimpften sich später nicht wieder vorstellen.

In der Praxis ist die Haffkine'sche Schutzimpfung bei der indischen Pestepidemie im grossen ausgeführt worden. Im Gefängnis zu Byculla (Bombay) kamen vom 23.—29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vor, von denen 5 tötlich endeten. Am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tötliche vor. Am Abend desselben Tages machte H. bei 154 Gefangenen, die sich freiwillig dazu meldeten, Impfungen von je 3 ccm. Sie verblieben zwischen den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äusseren Bedingungen wie diese. Am 31. kamen 2 tötlich verlaufende Fälle bei den 177 Nichtgeimpften vor und 1 in Genesung übergehender bei den Geimpften. Vom 1.—6. Februar erkrankten unter den Nichtgeimpften 12 (davon 6 mit Ausgang in Tod), unter den Geimpften nur 1 (7 Tage nach der Impfung) und dieser genas.

In der portugiesischen Stadt Damaon wurde die Impfung an 2297 Personen ausgeführt. Zwischen dem 26. März und 31. Mai 1897 wurden unter 6033 Ungeimpften 1482 Todesfälle beobachtet = 24,6 Proz., unter den 2297 Geimpften nur 36 = 1,6 Proz. Es ist also eine gewisse Schutzwirkung bei den Geimpften nach dieser Statistik vorhanden. Man würde allerdings einen Fehler begehen, wenn man ohne Vorbehalt die Gruppe der geimpften Personen der übrigen nicht geimpften Bevölkerung gegenüberstellen und in Bezug auf Pesterkrankungen vergleichen wollte; denn die Parsen, welche nach der Impfung von Pest fast frei geblieben waren, hatten auch vor derselben keine Pestfälle gehabt. Aber unter den übrigen Geimpften, welche hauptsächlich aus Hindus bestanden, war im Verhältnis zu den nicht geimpften Hindus der Unterschied in der Pestmortalität ein ganz erheblicher.

Deutlicher wird dieser Unterschied durch eine Beobachtung des Verlaufs der Pest in 62 infizirten Familien, von denen eine jede sowohl inokulirte wie nicht inokulirte Mitglieder besass.

	In jenen 62 Familien lebten	Davon		Von je 100 Lebenden		Sterblichkeitsprozent der an der Pest Erkrankten
		erkrankten an Pest	starben an Pest	erkrankten an Pest	starben an Pest	
Inokulirte . .	250	50	20	20	**8,0**	40
Nicht-Inokulirte	124	54	37	43.5	**29,8**	68.5

Bemerkenswert ist noch, dass bei den trotz einer vorangegangenen Schutzinjektion erkrankten Personen der Krankheitsverlauf nach Mitteilung der indischen Ärzte im allgemeinen ein leichter gewesen ist. Die Kranken sollen weniger schwach und hinfällig gewesen sein und die Pestbubonen sollen auffallende Neigung zum Übergange in Eiterung gezeigt haben.

Einige genauer geführte Statistiken über die Impfungen stellte Bitter in folgender Tabelle zusammen:

Ort	Ungeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Undhera . . .	42,0	40,0	11,1	4.2
Lanowlie . . .	20,0	14,6	4,3	2.15
Kirhee	16,6	11,4	4.7	2.4

Haffkine hebt ferner noch besonders hervor, dass durch seine Impfungen weniger die Erkrankungsziffer als die Mortalität der Erkrankten herabgesetzt wird. Nach einer Zusammenstellung von Bitter betrug die Sterblichkeit der Geimpften im Mittel 45,1 %, die der Ungeimpften 72,5 %, doch darf man nach Bitter nicht zu weitgehende Schlüsse daraus ziehen.

Dem Haffkine'schen Verfahren ist demnach zweifellos eine deutliche Schutzwirkung anzuerkennen, aber der Schutz ist kein absoluter, da auch nach der Impfung noch Pestfälle mit tötlichem Ausgange vorkommen. Bei einigen von diesen war die Pest in

den ersten Tagen nach der Impfung eingetreten, und es war anzunehmen, dass in diesen Fällen die Ansteckung stattgefunden hatte, bevor der Impfschutz, welcher immer eine gewisse Zeit zu seiner Entwickelung braucht, eingetreten war. Sie können deswegen nicht als misslungene Schutzimpfungen bezeichnet werden. Da unter den Personen, welche nach der Impfung leicht erkrankten oder gar gestorben waren, sich auch solche befanden, welche zweimal geimpft waren, so scheint die Wiederholung der Impfung ohne besonderen Nutzen zu sein.

Immerhin ist aber der Unterschied der Erkrankungszahl zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften ein ganz bedeutender und ganz unverkennbarer, weshalb die Haffkine'sche Methode als ein Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Pest angesehen werden muss, wenn sie natürlich auch nicht die anderen Bekämpfungsmassnahmen entbehrlich machen kann. Vielmehr eignet sich die Impfung besonders zum Schutz von kleinen Bevölkerungsgruppen, dann zur Immunisirung von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu thun haben, und hier kann das Verfahren unter Umständen z. B. bei einer Einschleppung nach Europa von unschätzbarem Nutzen werden. Zur eigentlichen Bekämpfung der Pest in grösserem Umfange könnte es nur dann dienen, wenn es zwangsweise ausgeübt wird. Denn im Anfange einer Epidemie finden sich nur verhältnismässig Wenige, welche sich freiwillig impfen lassen und wenn man warten muss, bis die Epidemie grössere Dimensionen erreicht und die Furcht die Massen der Bevölkerung der Impfung geneigt macht, dann ist es zu spät.

Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser aktiven Immunisirungsmethode hat die deutsche Pestkommission an Tieren, namentlich an Affen, ausgeführt. Haffkine hatte deshalb 4 Wochen alte Bouillonkulturen genommen, da er von der Ansicht ausging, dass neben den in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffen auch etwaige secernirte Toxine, ähnlich wie bei den Diphtheriebacillen zur Wirksamkeit gelangen. Durch Versuche an Affen stellte die deutsche Pestkommission fest, dass die immunisirende Kraft des Haffkine'schen Vaccins im wesentlichen den Zellleibern der Pestbakterien zukommt. Die durch Sedimentation einer alten Bouillonkultur geklärte überstehende Flüssigkeit erzeugte bei den Affen nach subkutaner Injektion von 2 ccm keine Spur von Pestimmunität, wäh-

rend der die Bakterienleiber enthaltende Bodensatz für sich verwendet einen starken Impfschutz hervorrief.

Zum Zweck einer genaueren Dosirung empfiehlt es sich daher statt der Bouillonkulturen Agarkulturen zu benutzen, dieselben in physiologischer Kochsalzlösung aufzuschwemmen und durch vorsichtiges Erwärmen (1 Stunde bei 65° C.) abzutöten. Bei dieser Temperatur werden die Pestbacillen sicher abgetötet, ohne dass die immunisirenden Substanzen zerstört werden. Kochhitze beispielsweise vernichtet bei den Pestbacillen im Gegensatz zu den Cholera- und Typhusbacillen die immunisirende Wirkung. Zur dauernden Sterilisirung grösserer auf diese Weise hergestellten Mengen des Impfstoffes empfiehlt es sich $^1/_2$ % Phenol hinzuzusetzen, wodurch die Wirksamkeit des Vaccins nicht im geringsten verändert wird. Die Berechnung der Dosirung erfolgt nach Agarkulturen. Für einen ausgewachsenen Menschen dürfte eine sterilisirte Agarkultur zum Impfschutz genügen; dabei tritt keine stärkere Reaktion ein als bei der Injektion beispielsweise von $^1/_{12}$ Typhuskultur, da die Pestbacillen für den Menschen offenbar viel weniger giftig sind, als die Typhusbacillen.

Wie die Tierversuche zeigten, tritt die Immunität auch bei der aktiven Immunisirung gegen Pest erst nach einer gewissen Zeit ein: am 3. Tage war noch keine Spur, am 5. ein geringer Grad vorhanden: am 7. Tage erst war die Immunität vollkommen entwickelt. Die Dauer des Impfschutzes ist jedenfalls eine lange, mindestens über Monate reichende; nach den in neuester Zeit in Indien gemachten Erfahrungen beträgt dieselbe mindestens 6 Monate.

Das Serum der mit abgetöteten Pestbacillen aktiv immunisirten Tiere zeigt deutlich agglutinirende Wirkungen und ferner gewisse schützende und immunisirende Eigenschaften (Yersin'sches Pestserum, vgl. passive Immunisirung). Doch gehen die agglutinirenden Wirkungen keineswegs immer parallel mit den schützenden und immunisirenden. Serumproben, welche im Reagenzglase starke Agglutination zeigen, können sich im Tierkörper gegen die Pestinfektion als völlig unwirksam erweisen und umgekehrt.

Lustig und Galeotti versuchten die immunisirenden Substanzen aus den Pestbacillen durch chemische Mittel zu extrahiren. Sie behandelten gut gewachsene Agarkulturen mit kleinen Mengen einer 0.75proz. Lösung von Kalilauge, die einige Stunden bei Zimmer-

temperatur einwirken gelassen wurde. Hierauf wurden durch Zusatz von Essigsäure oder von Salzsäure im Überschuss Fällungen erzeugt, durch welche die wirksamen Substanzen mit niedergerissen werden. Der so entstandene Niederschlag, der als Nukleoproteïd bestimmt wurde, wurde abfiltrirt, in destillirtem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet oder sogleich in alkalischer Lösung verwendet. Bestimmte Mengen des Impfstoffs bewirkten bei Affen, subkutan injizirt, bereits nach wenigen Tagen deutlichen Impfschutz. Doch konnte die deutsche Pestkommission mit dem Lustig'schen Impfstoff zwar gewisse, aber keineswegs sehr hochgradige Immunität erzielen; jedenfalls war die damit erzielte Schutzwirkung derjenigen der abgetöteten Agarkulturen nicht überlegen, auch war sie entgegen den Lustig'schen Angaben am 3. Tage noch nicht nachzuweisen. Diese wenig befriedigenden Resultate sind deshalb wohl erklärlich, da, wie zahlreiche Versuche bewiesen haben, die immunisirenden Substanzen der Pestbakterien leicht zerstörbar sind und offenbar durch die Behandlung mit verdünnter Kalilauge leicht geschädigt werden. Das Lustig'sche Verfahren bedeutet daher jedenfalls keinen Fortschritt gegenüber der so viel einfacheren und sicheren Immunisirung mit abgetöteten Pestkulturen.

Wie wir sehen, hat die aktive Immunisirung mit abgetöteten Kulturen bereits recht brauchbare Resultate ergeben und es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Verfahren auch einer Ausdehnung auf andere Infektionskrankheiten fähig ist. Allerdings hat bereits beim Schweinerotlauf nach den Untersuchungen von Voges und Schütz die Methode versagt; es trat selbst durch die Injektion von ganz enormen Mengen abgetöteter Rotlaufbacillen bei Schweinen keine nennenswerte Immunität ein und auch das Blutserum war unwirksam. Es zeigte sich, dass die immunisirende Substanz, die an den Zellleib dieser Bakterien gebunden ist, sich nicht aus der Bakterienzelle extrahiren lässt, weil der wachsartige Mantel der Zelle auch durch Zerreiben der Bakteriemasse nicht beseitigt werden kann und weil die einzige den Mantel zum Teil lösende Substanz, die Lauge, auch die immunisirenden Substanzen zerstört. Die subkutane Einverleibung abgetöteter Rotlaufbacillen bleibt völlig wirkungslos, weil die Bacillen im subkutanen Gewebe sich völlig indifferent verhalten. Die aktive Immunisirung mit abgetöteten Kulturen ist hier also leider nicht ausführbar, was um so bedauerlicher ist, als sowohl das Pasteur'sche

wie das Lorenz'sche Verfahren nicht ganz ungefährlich ist, da hierbei lebende Kulturen verwendet werden.

4. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.

Bei dem im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Immunisirungsverfahren lag die Annahme zu grunde, dass das immunisirende Prinzip in der Bakterienzelle enthalten ist, wie dies für Cholera, Typhus und Pest nachgewiesen wurde. Die genauere Untersuchung hat nun ergeben, dass in der Bakterienzelle verschiedenartige Stoffe enthalten sind und zwar können wir unterscheiden:

a) Die gelösten Bakterienzellsubstanzen, Bakterienproteïne (Tuberkulin, Malleïn).

b) Die aus den Bakterienzellen durch besondere mechanische Eingriffe dargestellten Produkte (Tuberkulin TR, Tuberkuloplasmin u. a.).

Mit beiden Zellsubstanzen wurden Immunisirungsversuche gemacht, welche zu wichtigen praktischen Resultaten geführt haben.

a) Immunisirung mit den gelösten Bakterienzellsubstanzen.

(Bakterienproteïnen.)

Alle Versuche, eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose durch Vorbehandlung mit unveränderten lebenden oder abgetöteten Tuberkelbacillen hervorzurufen, missglückten vollständig. Es gelingt nicht, dieselben in einigermassen grösserer Menge vom subkutanen Gewebe, von der Bauchhöhle oder von der Blutbahn aus zur Resorption zu bringen. Subkutan injizirt machen die toten Tuberkelbacillen regelmässig Eiterungen und die intravenös injizirten abgetöteten Bacillen rufen in den Lungen ganz dieselben Tuberkelknötchen hervor, wie es die lebenden thun. Da demnach die Tuberkelbacillen in unverändertem Zustande für Immunisirungszwecke nicht zu gebrauchen sind, so wurde insbesondere von R. Koch versucht, dieselben durch chemische Eigenschaften resorbirbar zu machen. Diese Versuche führten zur Auffindung des Tuberkulins (1891).

Tuberkulin. Das ursprüngliche Tuberkulin ist ein mit Glycerinlösung hergestellter Auszug aus abgetöteten Tuberkelbacillenkulturen, der durch mehrmalige Fällung mit 60prozentigem Alkohol

gereinigt wird. Nach Koch ist das Tuberkulin wahrscheinlich ein Derivat von Eiweisskörpern und steht diesen nahe. Das Präparat wirkt auf gesunde und auf tuberkulöse Meerschweinchen ganz verschieden. Während das gesunde Meerschweinchen eine Dosis bis zu 2 ccm subkutan beigebracht ohne merkliche Beeinflussung erträgt, sind tuberkulöse Tiere für die Injektion von sehr geringen Mengen sehr empfindlich. Der gesunde erwachsene Mensch wird bereits durch eine Dosis von 0.25 ccm intensiv beeinflusst (Temperatursteigerung, Mattigkeit etc.), ist also weit empfindlicher als das gesunde Meerschweinchen. Die untere Grenze des Glycerinextraktes liegt für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 ccm. Die meisten Personen reagiren auf diese Dosis nur mit leichten Gliederschmerzen und vorübergehender Mattigkeit. Ganz anders verhalten sich Tuberkulöse, denen diese Dosis injizirt wird; bei diesen tritt sowohl eine starke allgemeine wie auch eine örtliche Reaktion ein. Erstere besteht in einem 12—15 Stunden lang dauernden Fieberanfall mit Allgemeinerscheinungen. Die lokale Reaktion kann am besten an Lupuskranken beobachtet werden. Einige Stunden nach der Injektion fangen die lupösen Stellen an zu schwellen und sich zu röten. In ähnlicher Weise tritt eine örtliche Reaktion bei allen im Körper vorhandenen Tuberkuloseherden, aber nur bei diesen, auf.

Wegen dieser Einwirkung des Tuberkulins auf Tuberkulöse empfahl R. Koch dasselbe zunächst als diagnostisches Hilfsmittel, besonders für solche zweifelhafte Fälle von beginnender Phthise, wo es nicht möglich ist, durch den Befund von Bacillen und elastischen Fasern im Sputum oder auch durch die physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten und wo aber noch die meiste Aussicht auf therapeutische Erfolge vorhanden ist. Besonders sollte sich das Mittel nach Koch auch für Fälle von versteckter Knochentuberkulose, zweifelhafter Hauttuberkulose u. a. eignen. Koch legte in seiner ersten Publikation gerade auf die diagnostische Bedeutung des Mittels den grössten Nachdruck.

Anfangs wurde das Mittel als Diagnostikum viel benutzt, aber unter dem Eindrucke der ungünstigen Heilresultate, besonders wohl wegen der Furcht, dass durch die Injektion eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen veranlasst wurde, wurde es wieder fallen gelassen. Doch zeigten eine Reihe objektiver Autoren, insbesondere M. Beck, der im Institut für Infektionskrankheiten von

1891—1897 an 42508 Patienten Tuberkulininjektionen machte, dass diese Furcht vollständig unbegründet ist. Niemals war hierbei eine schädliche Nachwirkung, namentlich niemals eine Verschleppung der Tuberkelbacillen nach anderen Organen nachweisbar, als die Patienten nach Jahren einer erneuten Untersuchung unterworfen wurden. Die ärztlicherseits immer wieder vorgebrachten Vorwürfe gegen das Mittel von mobilgemachten Tuberkelbacillen sollten daher fallen gelassen werden.

Die diagnostische Impfung wird in der Weise gemacht, dass man nach vorheriger genauer Bestimmung der Normaltemperatur zunächst 1 mg, nach 1—2 Tagen 5 mg und nach einer weiteren Pause von 1—2 Tagen 10 mg Tuberkulin einspritzt. Bei Kindern unter 10 Jahren beginnt man mit 0,5 mg und injizirt dann 1,0 und 5 mg. Um ein klares Bild über den Verlauf der Reaktion zu erhalten, muss am Tage nach der Impfung die Temperatur mindestens 3stündlich gemessen werden. Als Reaktion bezeichnet man eine Temperatursteigerung von mindestens 0,5° C. gegen die bei dem Betreffenden vorher bestimmte Normaltemperatur. Bei zweifelhaften Reaktionen ist anzuraten, nach 1—2 Tagen die gleiche Dosis nochmals zu wiederholen. Ist die Reaktion zweifelhaft, so verschafft die nächst höhere Dosis oder die wiederholte gleiche Dosis Klarheit. Fieberhafte Kranke dürfen nicht injizirt werden. Wenn nach dieser Norm verfahren wird, stellen sich Fehldiagnosen höchst selten ein und das Mittel hat sich besonders im Institut für Infektionskrankheiten als Diagnostikum vorzüglich bewährt, da unter Umständen ganz kleine, beginnende tuberkulöse Herde, die sich der physikalischen Untersuchung entziehen, dadurch entdeckt werden.

Weit grössere Ausdehnung als in der Menschenpathologie hat das Tuberkulin als Diagnostikum in der Veterinärmedizin gefunden. Hier ist es seit Jahren als das bis jetzt zuverlässigste Mittel anerkannt worden, um Tuberkulose besonders in den Rinderbeständen festzustellen. Bei Rindern spritzt man 0,5 g Tuberkulin ein. Als sichere Reaktion betrachtet man nach Eber eine Temperaturerhöhung von mindestens 1° C. gegenüber der vorher bestimmten Normaltemperatur, als zweifelhaft eine Steigerung zwischen 0,5 und 1° C. und als negativ Steigerungen unter 0,5° C.

In besonders grossem Massstabe wurden die Impfungen von Bang in Dänemark, ferner von Eber u. a. ausgeführt, wobei sich

die traurige Thatsache ergab, dass die Tuberkulose unter dem Rindvieh viel mehr verbreitet ist, als man bisher angenommen hatte, denn es erwiesen sich 30—80 % der injizirten Rinder entweder tuberkulös oder doch der Tuberkulose dringend verdächtig. In grösseren Beständen waren durchschnittlich $^2/_3$ über 50 % und $^1/_3$ über 75 % reagirende Tiere, während die meisten kleineren Bestände tuberkulosefrei waren.

Von einzelnen Seiten wurde die diagnostische Zuverlässigkeit des Mittels in Zweifel gezogen, doch stellte sich bald heraus, dass die anscheinenden Fehlresultate entweder auf ungenauer Beobachtung, auf ungenügender Untersuchung der geschlachteten Tiere oder darauf beruhten, dass die injicirten Tiere schon zu weit vorgeschrittene Tuberkulose zeigten. Auch spielt natürlich der Giftwert des verwendeten Tuberkulins eine grosse Rolle und es wäre wünschenswert, dass nur Tuberkulin verwendet würde, das ähnlich wie das Diphtherieserum in einem staatlichen Institut auf seinen Wirkungswert geprüft wurde. Bei genauer Untersuchung sind die Fehlresultate gering. Nocard fand unter 124 von ihm selbst kontrolirten geschlachteten Tieren, die vorher reagirten, 123mal wenn auch versteckte Tuberkulose. Ebenso hat Johne bei 2 reagirenden Tieren nur nach sorgfältigster Untersuchung im Darm und in einer Bronchialdrüse tuberkulöse Herde auffinden können und er setzt die anscheinend negativen Resultate auf 4—6 % herab. Voges, der die bis zum Jahre 1897 bekannten und durch Sektion kontrolirten Tuberkulinversuche sichtete, fand unter 7327 Fällen nur 204, d. h. 2,78 % Fehlresultate. Eber hatte unter 79 bei der Schlachtung als tuberkulös erkannten Tieren 78 vorher durch die Tuberkulinprobe ermittelt; von 11 bei der Schlachtung tuberkulosefreien Tieren hatten 10 keine und eines eine zweifelhafte Reaktion.

Diese Tuberkulinimpfungen sind ein wichtiges Mittel zur planmässigen Bekämpfung und Tilgung der Rindertuberkulose in den Viehbeständen, wie die vorzüglichen praktischen Erfahrungen in Dänemark und auch in Frankreich gezeigt haben. Die reagirenden Tiere werden von den nicht reagirenden getrennt und die Kälber von reagirenden oder verdächtigen Tieren werden aus den infizirten Stallungen entfernt und mit sterilisirter Milch ernährt. Später vorgenommene Impfungen ergaben eine negative Reaktion bei diesen Kälbern.

Eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen durch das Tuberkulin, wie dies ärztlicherseits so oft dem Mittel vorgeworfen wird, wurde bei diesen Masseninpfungen niemals beobachtet. Es hätten sich ja mit der grossen Zunahme der Tuberkulininpfungen auch die Zahl der Fälle von akuter Miliartuberkulose steigern müssen, was aber keineswegs der Fall ist. Nur bei hochgradig tuberkulösen, kachektischen Tieren beobachtet man eine Verschlimmerung der Krankheit nach der Einspritzung.

Es ist zu verwundern und erklärt sich nur durch die therapeutische Misskreditirung des Mittels, dass nach den günstigen und nunmehr geklärten Erfahrungen der Veterinärmedicin und der Landwirtschaft so wenig Neigung besteht, das Tuberkulin auch als diagnostisches Mittel wieder mehr für die Erkennung der Frühstadien der Tuberkulose des Menschen zu verwenden. Auch bei der Tuberkulose ist die Prophylaxis unendlich wichtiger und vorteilhafter als alle Therapie. Vor allem müssten in Strafanstalten und Kasernen systematische Durchimpfungen angestellt werden.

Das Tuberkulin ist demnach wegen seiner Eigenschaft als Diagnostikum bei der Rindertuberkulose von grossem, wenn auch indirektem sanitären Nutzen, da ja die Rindertuberkulose jedenfalls eine und zwar wahrscheinlich eine der wichtigsten Quellen der menschlichen Tuberkulose, insbesondere der so häufigen Kindertuberkulose darstellt. Eine weitere Anwendung des Mittels ist die therapeutische.

Koch hatte gefunden, dass bei Injektionen von ganz geringen Mengen Tuberkulins tuberkulöse Tiere am Leben bleiben. Werden diese verdünnten Lösungen mit ein- bis zweitägigen Pausen injicirt, so zeigen die Tiere eine merkliche Besserung des Zustandes und die Tiere können bis zu 19 Wochen nach der Infektion am Leben erhalten werden, während nicht behandelte Tiere im Durchschnitt 9 Wochen nach der Infektion zu Grunde gehen (Pfuhl, Kitasato). Während aber die unbehandelten Tiere an einer hauptsächlich in den Unterleibsorganen (Leber, Milz) lokalisirten Tuberkulose sterben und eine nur wenig vorgeschrittene Lungentuberkulose darbieten, zeigt sich bei der Obduktion der behandelten Tiere die Unterleibstuberkulose und die Tuberkulose der Impfstelle günstig beeinflusst, dagegen die Lungentuberkulose weit vorgeschritten. Das Tuberkulin wirkt nach R. Koch nicht etwa durch Abtötung der

Tuberkelbacillen, sondern dadurch, dass es lediglich das tuberkulöse Gewebe und zwar das lebende tuberkulöse Gewebe zum Absterben bringt. Da nach jeder Reaktion eine Besserung des tuberkulösen Prozesses eintritt, so sind die Reaktionen so lange fortzusetzen. Bis ins Unbegrenzte lässt sich dies aber nicht durchführen, allmählich erlischt die Reaktionsfähigkeit und damit natürlich auch die Wirkung des Tuberkulins. Es kommt schliesslich zu einer vollkommenen Immunisirung gegen das Tuberkulin, welche einige Monate anhalten kann. Da die Immunisirung auf die Tuberkelbacillen selbst keinen Einfluss hat, so würde es sich also um reine Toxinimmunität und um keine Bakterienimmunität handeln.

Nachprüfungen von Baumgarten an Tieren haben aber keine Bestätigung, sondern sogar eine direkt ungünstige Beeinflussung der Impftuberkulose ergeben. Die praktischen Erfahrungen beim Menschen lauten gleichfalls grösstenteils nicht günstig. Zum Teil wurden aber auch Fälle damit behandelt, die nicht geeignet waren. Speziell die vorgeschrittenen fieberhaften Fälle, bei denen fast stets eine Mischinfektion, d. h. das Auftreten namentlich von Streptokokken zu beobachten ist, eignen sich nicht für die Tuberkulinbehandlung; das hektische Fieber wird bekanntlich in erster Linie durch die Streptokokken bedingt. Dagegen wurden bei Fällen von beginnender, reiner Tuberkulose von verschiedenen Beobachtern (Rembold, Krause) eine günstige Beeinflussung des Tuberkuloseprozesses konstatirt.

Eine richtig geleitete Tuberkulin-Kur wirkt nach Petruschky nach zwei Richtungen hin heilsam:

1) Sie erzeugt eine lokale Hyperämie der Krankheitsherde.

2) Sie vermindert die Empfindlichkeit des Kranken gegenüber dem Tuberkulosegift (Giftimmunität).

Beide Wirkungen sind von begrenzter Dauer. Es ist daher nach Petruschky ein etappenförmiges Vorgehen erforderlich, um ein dauernd günstiges Resultat zu erzielen. Die scheinbar glänzenden Erfolge nach kurzer Behandlung beziehen sich immer auf Komplikationen, Besserung des Allgemeinzustandes u. s. w., nicht auf die Beseitigung der Tuberkulose selbst. Nach P. dauert die Behandlung durchschnittlich etwa 2 Jahre bei halbjähriger Wiederholung einer 2—3 monatlichen Tuberkulinkur und 3—4 monatlichen Behandlungspausen. Die Kur kann auch ambulatorisch in solchen Fällen erfolgen, in denen eine längere Berufsstörung vermieden

werden soll. Die Tuberkulinbehandlung ist nicht so einfach, wie es anfangs erscheinen mochte, sondern muss sorgfältig studirt und praktisch geübt werden.

Behring zeigte, dass tuberkulöse Rinder nach dem Prinzip der Koch'schen Tuberkulosebehandlung geheilt werden konnten, sodass sie dauernd gesund blieben, wenn man die Einspritzung des Tuberkulosegiftes von anfänglich kleinen Dosen soweit steigerte, dass schliesslich solche Giftinjektionen vertragen wurden, welche für gesunde Rinder sicher tötlich waren. Für die Erreichung dieses Zweckes benützte Behring selbsthergestellte sehr starke Gifte, welche das Koch'sche Tuberkulin um ein vielfaches übertreffen. Bei den so behandelten Tieren war die Bildung eines Tuberkulose-Antitoxins zu konstatiren. Diese Bestätigung der Heilwirkung der Koch'schen Methode an Rindern ist, wie Petruschky mit Recht hervorhebt, wissenschaftlich um so wertvoller, als das Rind in seiner Empfänglichkeit für Tuberkulose dem Menschen ausserordentlich viel näher steht als das bisher fast ausschliesslich zu diesen Versuchen benutzte Meerschweinchen, dabei aber für die dem Menschen so verderblichen Sekundärinfektionen mit pyogenen Kokken und Influenzabacillen nicht empfänglich ist.

Nach Buchner ist die Tuberkulinwirkung keine spezifische und das Präparat ist daher auch nicht imstande eine spezifische Immunität gegen Tuberkulose zu schaffen; vielmehr wirkt dasselbe zunächst auf alle Körpergewebe reizend, doch wird dieser Reiz bei vorsichtiger Dosirung nur an den erkrankten, bereits in einem Reizzustand befindlichen Stellen bis zur wirklichen Entzündung gesteigert. Dieselbe Wirkung haben auch andere Bakterienproteïne, so z. B. die des B. pyocyaneus, prodigiosus u. a. (Buchner, Römer). Doch wirken diese Proteïne nicht in diesen kleinen Dosen wie das Tuberkulin, sodass eine gewisse spezifische Wirkung nicht zu verkennen ist.

Von Ruppel wurde aus den Tuberkelbacillen eine besondere Art von Nukleïnsäure, die Tuberkulinsäure, dargestellt. Nach Behring behält diese Tuberkulinsäure auch ohne Glycerinzusatz in wässerigen Lösungen am besten für längere Zeit ihren spezifischen Giftwert. Dieselbe leistet daher bei der Behandlung Tuberkulöser mindestens dasselbe wie alle übrigen Präparate und mit ihrer Hilfe kann die Grösse der Giftigkeit willkürlich beeinflusst werden.

Mallein. Das Mallein ist ähnlich wie das Tuberkulin dargestellt und gehört ebenfalls zu den Bakterienproteïnen. Es hat sich besonders in Frankreich durch Nocard's Empfehlung viel Freunde verschafft. Zur Herstellung des Malleïns werden nach Nocard Rotzkulturen in Rinder- oder Pferdebouillon mit 5 Proz. Glycerinzusatz nach einem einmonatlichen Aufenthalt im Brutschrank durch Erhitzen sterilisirt, bis auf den zehnten Teil ihres Volumens eingedampft und filtrirt. Das so erhaltene rohe Mallein konservirt sich bei einem Gehalte von 50 Proz. Glycerin beinahe unbegrenzt lange, wenn es gegen Licht und Wärme geschützt ist. Die Wirkung des Mittels ist offenbar nach der Herstellungsweise und dem Alter des Präparates verschieden, woraus sich die mehrfach einander widersprechenden Angaben der Autoren zum grossen Teil erklären lassen. Die Ansichten über seine diagnostische Brauchbarkeit bei okkultem Rotz sind geteilt, da es auch oft bei nicht rotzigen Tieren Reaktionen hervorruft; von mancher Seite wird dem Mittel überhaupt jeder Wert abgesprochen (Schütz). Seltener kommt es vor, dass man bei Anwendung des Malleïns einen Krankheitsherd übersieht. Nach Nocard soll man nur jene Tiere, bei welchen sowohl „typische" Reaktion (Temperatursteigerung von 2° und darüber und allmähliches Abfallen) als auch gewisse klinische Anhaltspunkte zusammentreffen, vertilgen, von den anderen aber alle jene, welche auf die Injektion reagirt hatten, zur Beobachtung bestimmen.

Nach Semmer lässt sich das Mallein auch als immunisirendes Mittel verwenden. Mit kleinen Gaben beginnend kann man die Malleïndosis bis auf 100 g steigern. Nach Beibringung von 500 g Mallein in 4—8 Monaten waren die Pferde gegen Rotz immun. Dieselben konnten mit den virulentesten Rotzbacillenkulturen geimpft werden, ohne dass sie erkrankten. Das Blutserum solcher rotzimmunisirter Pferde verleiht nur vorübergehende Immunität, dagegen vermindert dasselbe mit Rotzbacillen zusammengebracht deren Virulenz.

Auch bei Rotz lässt sich mit anderen Bakterienproteïnen (B. prodigiosus, pyocyaneus u. a.) eine dem Mallein ähnliche Wirkung hervorbringen, die aber weniger intensiv ist.

Auch bei anderen Bakterien wurde von verschiedenen Seiten die Extraktion der immunisirenden Substanzen aus den Bakterienleibern mittels chemischer Substanzen versucht, doch bis jetzt ohne praktischen Erfolg. So stellten Lustig und Galeotti aus den Pest-

kulturen mittelst Kalilauge einen Impfstoff dar, doch hat derselbe, wie erwähnt, keinen Vorteil vor der Verwendung der durch mittlere Temperaturen (65°) abgetöteten Pestkulturen.

b) Immunisirung mit aus den Bakterienzellen durch besondere mechanische Eingriffe gewonnenen Produkten.

1) Tuberkulin TR. Dieses neue Tuberkulin, dessen Herstellungsweise von R. Koch im Jahre 1897 veröffentlicht wurde, ist grundverschieden von dem früheren Präparat und hat nur den Namen und die Provenienz aus Tuberkelbacillenkulturen mit diesem gemein. Das Tuberkulin TR besteht aus unveränderten Inhaltsstoffen der frischen möglichst virulenten Tuberkelbacillen, die ohne chemische Eingriffe in den löslichen Zustand übergeführt sind. Dies geschieht folgendermassen: Die lebenden Kulturen werden im Vacuum-Exsikkator getrocknet und dann mit der Hand oder mit Maschinen zerrieben; die so gewonnene Masse wird in destillirtem Wasser verteilt und mit Hilfe einer sehr kräftigen Centrifuge lässt sich die Flüssigkeit in eine obere weissliche opalescirende, aber vollkommen klar durchsichtige Schicht, welche keine Tuberkelbacillen mehr enthält und einen fest anhaftenden schlammigen Bodensatz trennen. Die oberste Schicht nannte Koch TO und der gebliebene Rest, der nochmals getrocknet, dann verrieben und centrifugirt wird, wird als Tuberkulin TR bezeichnet. TO steht in seinen Eigenschaften dem früheren Tuberkulin sehr nahe, es wird durch Zusatz von 50% Glycerin nicht verändert und enthält also die in Glycerin löslichen Bestandteile der Tuberkelbacillen. Bei TR entsteht dagegen nach Glycerinzusatz ein flockiger weisser Niederschlag, es enthält also die in Glycerin unlöslichen Teile der Bacillen.

Das TO hat nur sehr geringe immunisirende Eigenschaften. TR wirkt dagegen nach Koch ganz entschieden immunisirend. Während aber beim alten Tuberkulin Reaktionen hervorgerufen werden müssen, um Heileffekte zu erzielen, ist dies bei TR unnötig, ja sogar zu vermeiden. Man bemüht sich nur, den Kranken durch allmähliche Steigerung der Dosis, zwar so schnell als möglich, aber auch mit möglichster Schonung für grössere Dosen des Mittels unempfänglich zu machen, d. h. gegen das TR und damit auch gegen die Tuberkelbacillen selbst zu immunisiren. Dass das TR alles umfasst, was an immunisirenden Faktoren in den Kulturen der Tuberkel-

bacillen enthalten ist, geht daraus hervor, dass ein Mensch, welcher gegen TR immunisirt ist, auch wenn bei der Immunisirung Reaktionen fast ganz vermieden sind, nicht mehr auf grosse Dosen des alten Tuberkulins und des TO reagirt; er ist also gegen alle Bestandteile der Tuberkelbacillen immunisirt. Es handelt sich demnach bei dem Mittel um richtige Bakterienimmunität im Gegensatz zu dem alten Präparat, welches, wie wir sahen, nur Toximmunität verleiht.

Das TR, welches wie das alte Tuberkulin von den Farbwerken in Höchst a. M. im grossen hergestellt und in den Handel gebracht wird, ist behufs Konservirung mit einem Zusatz von 20% Glycerin versehen. Die Anwendung und Dosirung ist eine sehr einfache. Die Injektionen werden ebenso wie beim Tuberkulin subkutan auf dem Rücken gemacht. Das käufliche Präparat enthält im Cubikcentimeter 10 mg fester Substanz und ist für den Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung auf die erforderliche Dosis zu bringen. Man beginnt mit $^1/_{500}$ mg (0,002), wobei nur ganz ausnahmsweise eine Reaktion erfolgt; sollte dies doch der Fall sein, so wird noch mehr verdünnt. Die Einspritzungen werden jeden zweiten Tag unter so langsamer Steigerung der Dosis vorgenommen, dass höhere Temperatursteigerungen als um einen halben Grad möglichst vermieden werden. Etwaige Temperatursteigerungen, welche durch die Injektion bedingt sind, müssen vollkommen geschwunden sein, ehe von neuem injizirt wird. In der Regel steigt man auf diese Weise bis zu 20 mg und hört dann, wenn auf diese Dosis keine Reaktion mehr erfolgt, auf oder man injizirt nur noch in grösseren Pausen.

Die Wirkungsweise des TR wurde zunächst von Koch an Tieren studirt. Es gelang zunächst durch Injektion grosser Dosen Meerschweinchen vollkommen zu immunisiren, sodass sie wiederholte Impfungen mit virulenten Kulturen ertrugen, ohne infizirt zu werden. Die Impfstellen verschwanden spurlos und die der Impfstelle benachbarten Inguinaldrüsen waren noch Monate nach der Impfung in einigen Fällen ganz unverändert, in anderen nur wenig vergrössert, aber ohne sichtbare tuberkulöse Veränderungen; Tuberkelbacillen liessen sich darin nicht nachweisen. War die Immunisirung zur Zeit der Infektion noch nicht beendet, so fand sich die Impfstelle zwar verheilt, aber die Inguinaldrüsen waren verkäst. Die inneren Organe dagegen waren frei von Tuberkulose, während Kon-

trolltiere weit vorgeschrittene allgemeine Tuberkulose der Milz, Leber und Lungen zeigten.

Bei Meerschweinchen, welche nach geschehener tuberkulöser Infektion Einspritzungen mit TR erhalten hatten, wurden ausnahmslos mehr oder weniger weit vorgeschrittene regressive Veränderungen an den beim Beginn der Behandlung bereits tuberkulös gewesenen Organen gefunden. Namentlich zeigte sich dies an Leber und Milz. Nach den Tierversuchen tritt die volle Immunisirung etwa 2—3 Wochen nach der Applikation grösserer Dosen ein. Eine Heilung der tuberkulösen Meerschweinchen gelingt nur, wenn die Behandlung frühzeitig, schon 1—2 Wochen nach der Impfung eingeleitet wird.

Diese Regel gilt auch für den tuberkulösen Menschen, dessen Behandlung man nicht zu spät beginnen soll. Im Anfang werden so kleine Dosen gegeben, dass von ihnen noch keine nennenswerte Immunisirung zu erwarten ist, erst wenn man zu grösseren Dosen gelangt ist (0.5—1 mg), treten unverkennbare Wirkungen der Immunisirung ein. Damit ist auch von vornherein eine Grenze für die Anwendbarkeit des Präparats gegeben. Ein Kranker, dessen Zustand nur noch wenige Monate Lebensfrist gestattet, hat keinen Nutzen davon. Ebensowenig wie beim alten Tuberkulin hat es einen Zweck, Kranke mit Mischinfektionen (Streptokokken u. a.), bei denen die septischen Prozesse die Tuberkulose ganz in den Hintergrund gedrängt haben, mit dem Mittel behandeln zu wollen. Dagegen hatte Koch bei den richtig ausgewählten Kranken meist eine ganz bedeutende Besserung erzielt. Nebensymptome waren nicht vorhanden.

Eingehende und sorgfältige Untersuchungen über die heilende und immunisirende Wirkung des TR machte Stroebe. Eine Anzahl von Meerschweinchen wurden mit Tuberkelbacillenkulturen subkutan geimpft und vom 14. Tage ab nach der Infektion einer Tuberkulinkur unterzogen, die derart ausgeführt wurde, dass die Tiere meist jeden 2.—4. Tag eine Injektion erhielten und zwar zuerst Dosen von 0,001—0,01 g steigend bis auf 0,2—0,4 g. Diese Behandlung vermochte bei keinem der Versuchstiere die Generalisirung der Tuberkuloseinfektion zu verhüten oder ihre völlige Ausheilung herbeizuführen. Ansätze zur Ausheilung der Tuberkulose waren indessen bei allen behandelten Tieren zu beobachten, so die im Verlauf der Tuberkulinkur eintretende Schliessung und Ver-

narbung der an den Impfstellen sich bildenden grossen Ulcera. Als weitere Heilungsbestrebungen fasst Strochе die in den Lymphdrüsen und an den Lungentuberkelherden bemerkbare deutliche Tendenz zur eitrigen Einschmelzung der tuberkulös erkrankten Partien und die Neigung zur fibrösen Abkapselung und Umwandlung der tuberkulösen Herde auf. Besonders gut ist diese Heilungstendenz in der Leber zu beobachten, welche bei der Tuberkulinkur durch die ausgedehnten Schrumpfungen des proliferirenden Gewebes eine förmlich höckerige und lappige Oberflächenbeschaffenheit erhalten kann. Ferner konnte Strochе eine bedeutende Abschwächung der Virulenz der in den Organen mit TR behandelten Tiere befindlichen Tuberkelbacillen konstatiren.

Die Nachprüfung der Koch'schen Befunde von anderen Seiten hat dagegen teils widersprechende, meist ungünstige Resultate ergeben. Baumgarten konnte bei Tierversuchen nichts von den von Koch beschriebenen Heilungsvorgängen in den tuberkulösen Organen konstatiren, er fand sogar eher Zeichen eines maligneren Verlaufes der Tuberkulose bei den behandelten Tieren. Die durchschnittliche Lebensdauer der behandelten Tiere war eine kürzere als die der nicht behandelten. Auch Huber konnte trotz sehr grosser Immunisirungsdosen vor der Impfung und nachfolgenden grossen Heildosen bei keinem einzigen Tiere deutliche Heilungs- und Rückbildungsvorgänge konstatiren.

Auch die Erfahrungen am Menschen lauten fast übereinstimmend nicht sehr günstig; vor allem wird auch von allen Seiten hervorgehoben, dass zwar das neue Präparat nicht entfernt jene stürmische Reaktion ausübt wie das alte, was namentlich bei höheren Dosen in Betracht kommt, dass es aber selbst bei vorsichtigem Gebrauch doch nicht möglich zu sein scheint, eine längere Kur ganz ohne Fiebersteigerung durchzuführen.

2) Immunisirung mit plasmatischen Zellsäften von Bakterien (Plasminen). Diese Methode geht von einer von E. Buchner gemachten fundamentalen Entdeckung aus, dem es gelang, den plasmatischen Zellsaft, d. h. die vollen Inhaltsbestandteile niederer Pilze unter Ausschluss jeder chemischen Einwirkung, also so gut wie unverändert, zu gewinnen. Die Methode besteht in mechanischer maschineller Zerreibung der feuchten Pilzmasse unter Zumischung von Infusorien-

erde und feinem Quarzsande und nachfolgender Anspressung des so gewonnenen Teiges in der hydraulischen Presse bei 4—500 Atmosphären. E. Buchner zeigte, dass mit dem auf diese Weise hergestellten Presssaft der Hefe echte alkoholische Gährung von Zuckerlösung zu stande kommt. Die Gährung gelingt also mit dieser vollkommen zellenfreien, eiweisshaltigen Lösung ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgend welcher lebender Organismen, während man früher die Gährthätigkeit als unbedingt an die lebende Zelle gebunden ansah. Offenbar löst also bei der Gährung die Hefezelle nicht als solche durch ihren Lebensprozess die Wirkung aus, sondern es ist für diese Leistung der Zelle ein besonderer enzymartiger Stoff vorhanden, der als eigentlicher Träger der Gährwirkung angesehen werden muss. Dieser Stoff, der den Namen Zymase erhalten hat, ist zwar selbstverständlich das Produkt der Hefezelle, kann aber, wenn er einmal von dieser fertig gebildet wurde, auch unabhängig von der lebenden Zelle seine Wirkung ausüben.

Nachdem durch diese Versuche bewiesen war, dass die Inhaltsstoffe von Pilzzellen in unveränderter und ungemein wirksamer Form gewonnen werden können, machten H. Buchner und M. Hahn Versuche, die Inhaltsstoffe der Bakterien auf gleichem Wege zu gewinnen und die so erhaltenen Zellsäfte auf ihre immunisirenden Eigenschaften zu prüfen. Diese Versuche erschienen von vornherein aussichtsvoll, da die immunisirenden Substanzen namentlich bei den Cholera- und Typhusbakterien in dem Bakterienleib enthalten sind. M. Hahn verarbeitete zunächst in der angegebenen Weise durch Zerreiben der Bakterienmassen und nachheriges Anspressen bei 4—500 Atmosphären eine Reihe von Bakterien, nämlich Cholera-, Typhus-, Tuberkel-, Milzbrandbacillen, sowie Staphylokokken. Die so gewonnenen Zellsäfte wurden als Plasmine bezeichnet und es wird demnach von Typhoplasmin, Choleraplasmin, Tuberkuloplasmin u. a. gesprochen.

Die Versuche mit Cholerabakterien zeigten zunächst, dass das Choleraplasmin, allerdings erst in grösseren Dosen, in das Peritoneum von Meerschweinchen eingespritzt, dieselben Erscheinungen hervorruft, wie wir sie bei der Einverleibung der lebenden Choleravibrionen sehen. Die Tiere erlagen unter starkem Temperaturabfall in 12—24 Stunden. Weiterhin gelang es, Meerschweinchen durch eine einmalige Injektion von 0,5 ccm des Presssaftes gegen die

10fach tötliche Dosis lebender Choleravibrionen bei intraperitonealer Injektion zu immunisiren und zwar war diese Immunität eine dauernde, d. h. noch nach 3 und 4 Monaten vorhandene und eine spezifische, d. h. die Tiere ertrugen nur die Infektion mit echten Choleravibrionen und waren gegen andere, den Choleravibrionen sehr ähnliche Bakterien (V. Metschnikovii, V. Danubicus) nicht immun. Die Vernichtung der Choleravibrionen erfolgt in der typischen Weise durch Bakterienauflösung genau so, wie bei den mit abgetöteten Choleravibrionen vorbehandelten Tieren. Ferner besitzt das Serum der mit Choleraplasmin immunisirten Tiere deutliche spezifische agglutinirende Eigenschaften.

Ganz dieselben Resultate wurden mit dem aus Typhusbacillen hergestellten Typhoplasmin erzielt. Auch hier liess sich durch einmalige Injektion von 1 ccm Presssaft deutliche Immunität mit Bakterienauflösung beobachten. Das Serum hatte in einem Falle $2^1/_2$ Monate nach dieser Vorbehandlung eine Agglutinationswirkung von 1 : 2000.

Die Immunisirungsversuche mit den aus Milzbrandbacillen und Staphylokokken hergestellten Presssäften führten zu keinem positiven Resultate.

Eingehende Versuche wurden über die Wirkungen des Presssaftes der Tuberkelbacillen, des Tuberkuloplasmins, in Bezug auf seine heilende Wirksamkeit gegen die Meerschweinchentuberkulose ausgeführt. Die auf Fleischextraktglycerinbouillon üppig gewachsenen Tuberkelbacillen werden abfiltrirt, gewaschen und dann mit Quarzsand und Kieselguhr fein zerrieben. Diese feuchte Zerreibung verringert nach Buchner und Hahn die Gefahren der Fabrikation wesentlich gegenüber dem Koch'schen Verfahren, bei dem die Bakterien trocken zerrieben werden. Dann kommt die Masse unter die Presse und wird unter Zusatz von destillirtem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung mehrfach ausgepresst. Das resultirende Produkt ist nach der Filtration eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, die durch Zusatz von 20 % Glycerin und 5 % Kochsalz lange Zeit haltbar ist. Das Tuberkuloplasmin verhält sich nach seinen Reaktionen wie eine Fermentlösung. Die Versuche an Meerschweinchen, bei denen die Behandlung mit dem Präparat 2 Wochen nach der Infektion mit Reinkulturen oder tuberkulösem Sputum begann, ergaben insofern ein günstiges Resultat, als fast $^1/_3$ der in-

jizirten Tiere erhalten blieben. Mehrere Tiere zeigten ferner ein teilweise positives Resultat, d. h. sie starben nach mehrmonatlicher Behandlung, zeigten aber geringere Ausbreitung der Tuberkulose als die Kontrolltiere und ferner Veränderungen, die auf Heilung hindeuteten, namentlich starke Bindegewebsbildung in der Umgebung der Tuberkel. Am Menschen wurden bis jetzt nur wenige Versuche mit dem Tuberkuloplasmin angestellt.

5. Immunisirung mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.

Hierbei werden die von den Bakterien in der Nährflüssigkeit gebildeten Stoffwechselprodukte verwendet, die durch Filtration von den ersteren getrennt werden. Viele dieser Stoffwechselprodukte sind giftig und werden als Toxine bezeichnet. Schon Pasteur hatte im Jahre 1880 für die Hühnercholera nachgewiesen, dass auch die aller morphologischen Elemente beraubte, bakterienfreie Kulturflüssigkeit alle Vergiftungserscheinungen der lebenden Bakterien hervorruft. Diese giftigen Stoffwechselprodukte wurden bei einer grossen Reihe von Bakterienarten entweder durch Sterilisiren oder durch Filtriren der Bakterienkulturen hergestellt.

Die ersten Versuche über aktive Immunisirung mit Stoffwechselprodukten von Bakterien wurden von Salmon und Smith im Jahre 1886 gemacht; sie immunisirten Tauben gegen die Hog-Cholera (Septikaemia haemarrhagica) durch Behandlung mit den filtrirten Kulturen der Hog-choleramikroben. Charrin immunisirte Kaninchen gegen Pyocyaneusinfektion durch die löslichen Kulturprodukte des B. pyocyaneus. Bei diesen beiden Versuchen handelte es sich aber um Bakterienimmunität und um keine Giftimmunität. Foà und Bonome haben zuerst die Möglichkeit einer Immunisirung gegen ein Bakteriengift bei ihren Versuchen mit filtrirten Proteuskulturen bewiesen und R. Koch hat in seinen ersten Arbeiten über das Tuberkulin zuerst diese rationelle Methode der Giftimmunisirung durch Aufsteigen von kleinen zu immer grösseren Giftdosen gegeben.

Durch die im Jahre 1893 erschienene Arbeit von Behring und Kitasato wurde zum erstenmale die praktische Bedeutung der Giftimmunität betont, indem jene Forscher zeigten, dass man durch das im Blute aktiv diphtherieimmunisirter und tetanusimmunisirter Tiere nachweisbare Antitoxin das Diphtherie- und Tetanus-

Gift im Inneren des infizirten Organismus unschädlich machen kann. Durch diese Entdeckung, auf die wir noch ausführlicher zurückkommen, waren die Grundlagen für die passive Immunisirung und Blutserumtherapie gegeben. Ausser bei Diphtherie und Tetanus ist die aktive Gift-Immunisirung mit den Toxinen des B. botulinus und B. pyocyaneus gelungen, ferner mit verschiedenen Pflanzengiften (Ricin, Abrin und Robin) und mit Schlangengift. Auch mit manchen Enzymen ist eine aktive Immunisirung gelungen, so mit dem Emulsin (Hildebrand), mit dem Labenzym (Bildung von Antilab) (Morgenroth) und mit den proteolytischen Enzymen mancher pathogener Bakterien (von Dungern).

Die aktive Immunisirung mit Giften hat dadurch für die Praxis eine grosse Bedeutung bekommen, dass mit ihrer Hülfe die Antitoxine gewonnen werden. Dagegen ist die direkte aktive Giftimmunisirung praktisch nicht verwertbar. Man sollte zwar annehmen, dass eine aktive Immunisirung z. B. beim Tetanus der Pferde leicht durchführbar ist, da sich die Dosirung der löslichen Toxine leicht erreichen lässt, doch ist dies, wie Knorr gezeigt hat, leider nicht der Fall. Zunächst ist es schwierig, bei diesen für das Gift sehr empfindlichen Tieren die eben noch sicher krank machende, aber nicht tötlich wirkende Dosis zu finden. Und wenn man auch dazu käme, eine solche mit Heilung endigende Erkrankung an Tetanus bei Pferden zu erzeugen, so würde man den Zweck der aktiven Immunisirung doch nicht erreichen, da die Erfahrungen der Praxis lehren, dass das Überstehen des Tetanus den Pferden keinen Schutz vor Wiedererkrankung verleiht. Dies hat nach den von Knorr darüber gemachten Untersuchungen seinen Grund in folgenden theoretisch hochinteressanten Verhältnissen. Wir müssen nach der Wirkung des Giftes folgende Grade unterscheiden: Dosen, welche den Tod des Tieres herbeiführen, kleinere Dosen, welche nur eine Erkrankung veranlassen, noch kleinere Dosen, welche nur immunisiren und endlich Dosen, die keinerlei Wirkung mehr haben. Diese graduellen Unterschiede finden sich immer, welcher Tierart wir das Gift einspritzen, wenn dieselbe nur überhaupt empfindlich ist. Je nach dem Grade dieser Empfindlichkeit liegt aber die tötliche und die ganz unwirksame Dosis ausserordentlich verschieden weit auseinander. Bei den hochempfindlichen Tieren ist eine Dosis, die nicht ganz doppelt so hoch ist wie die sicher noch nicht immunisirende, also

ganz wirkungslose Dosis, bereits sicher tötlich. Bei dem unempfindlichen Huhn dagegen muss man das 10—20fache der bereits sicher immunisirenden Dosis geben, um überhaupt Krankheitserscheinungen auszulösen und das 100fache, um das Tier zu töten. Zugleich verwischen sich die Grenzen zwischen der immunisirenden und krankmachenden Wirkung um so mehr, je weniger empfänglich ein Tier gegen das Tetanusgift ist und treten um so schärfer hervor, je empfänglicher die Tiergattung ist, wie es beim Pferd und Meerschweinchen der Fall ist. Es tritt also beim Huhn oder Kaninchen, auch wenn es krank wird, Immunität ein, nicht aber beim Meerschweinchen und Pferd. Dieses eigentümliche Gesetz kommt in der ausserordentlich hohen Mortalitätsziffer der Pferde bei Tetanus zum Ausdruck. Die Abschwächung des Giftes durch chemische Stoffe, z. B. Jodtrichlorid, wie sie Behring für die Anfangsimmunisirung der Pferde behufs Heilserumgewinnung angegeben hat, mildern diese Verhältnisse zwar, lassen aber doch die aktive Immunisirung mit Gift bei Tetanus in der Praxis nicht als brauchbar erscheinen. Dagegen ist hier, wie wir sehen werden, die passive oder die kombinirte Immunisirung von gutem Erfolge. Auch bei den anderen auf Toxinwirkung beruhenden Krankheiten (Diphtherie, Botulismus) ist eine aktive Immunisirung nicht durchführbar. Direkt schädlich wäre aber der Versuch, bei ausgebrochener Krankheit, z. B. Diphtherie, durch Toxinbehandlung eine vermehrte Antitoxinbildung im Körper anzuregen, da das bereits von den Bakterien gebildete Toxin so gross sein kann, dass es den Zellen schädlich ist. Eine künstliche Toxineinverleibung würde natürlich die Krankheit ungünstig beeinflussen und sogar den letalen Ausgang herbeiführen. Hier ist daher ausschliesslich die unmittelbare Zuführung des Antitoxins (Blutserumtherapie) am Platze.

II. Passive (antitoxische) Immunisirung.

Während das Blut natürlich resistenter Tiere nicht imstande ist, auf andere Tiere Immunität zu übertragen, zeigte Behring, dass das Blut künstlich gegen gewisse Infektionskrankheiten immunisirter Tiere starke schützende Eigenschaften besitzt. Die erste Mitteilung hierüber machten Behring und Kitasato in einer im Dezember 1890 aus dem Koch'schen Institute erschienenen Arbeit: „Über das

Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren.“ Es war den Autoren gelungen, mittelst eines von aktiv immunisirten Tieren gewonnenen Serums mit Diphtherie und Tetanus infizirte Tiere sowohl zu heilen als auch die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. an Tetanus erkrankten. Wie wir früher gesehen haben, beruht die immunisirende und heilende Wirkung eines solchen Serums auf der Wirkung der Antitoxine. Eingehende und für unsere Kenntnisse über passive Immunisirung äusserst wichtige Versuche machte Ehrlich mit verschiedenen Pflanzengiften (Ricin, Abrin und Robin). Ehrlich zeigte, dass das Blut gegen Ricin und Abrin hochimmunisirter Tiere dem Ricin oder Abrin zugemischt, diese Gifte für andere, nicht vorbehandelte Mäuse völlig unschädlich macht. Ebenso schützte die vorherige Injektion kleiner Mengen des Serums gegen die nachfolgende Einverleibung des Giftes. Dabei zeigte sich eine deutliche Spezifität dieser Schutzstoffe. Das Serum der ricinfesten Tiere schützte nur gegen Ricin, das der abrinfesten nur gegen Abrin. Gleichzeitig stellte Ehrlich fest, dass nicht nur mit dem Blutserum der immunisirten Tiere, sondern auch mit der Milch aktiv immunisirter Mütter die passive Übertragung eines Immunitätsteils auf andere Individuen möglich ist.

Ausser bei Diphtherie und Tetanus wurde passive Immunisirung mit spezifischem Serum bei einer Reihe anderer Krankheiten der Menschen und der Tiere angewendet, von denen einige Serumarten in der Praxis gute Resultate ergeben haben.

Im Gegensatz zu der aktiven (isopathischen) Immunisirung tritt bei dieser passiven Serumübertragung keinerlei Reaktion im geimpften Körper ein, es bildet sich kein neues Antitoxin. Ferner tritt der Impfschutz sehr rasch, meist sofort nach der Einverleibung des Serums ein, dagegen geht derselbe wenigstens bei der Verwendung fremdartigen Serums auch bald, meist innerhalb 10—14 Tagen wieder verloren, da die im Serum befindlichen Antitoxine wieder aus dem Körper auf verschiedenen Wegen ausgeschieden oder aber auch als Nahrungsmittel verbraucht werden.

Das Serum immunisirter Tiere hat sowohl immunisirende wie heilende Eigenschaften. Allerdings ist es in vielen Fällen schwer, Immunisirung und Heilung voneinander zu trennen. Bei der Unterscheidung hält man sich vornehmlich an den Zustand, in welchem

sich ein Individuum zur Zeit der Serumeinverleibung befindet; ist der Organismus noch nicht infizirt, so sprechen wir von immunisirender Wirkung; ist derselbe aber bereits infizirt und erkrankt, so sprechen wir bei der Serumeinverleibung von einer Serumtherapie. Es hat sich aber in der Praxis gezeigt, dass einzelne Sera als Immunisirungsmittel weit mehr leisten wie als Heilmittel (z. B. Tetanusserum) oder umgekehrt und es erscheint daher eine getrennte Besprechung (passive Immunisirung und Serumtherapie) wohl berechtigt.

Für die praktische Verwertung der passiven Immunisirung war es vor allem notwendig, ein Serum von möglichst hohem Wirkungswert zu gewinnen. d. h. die Immunität muss möglichst „hochgetrieben" werden.

Immunisirungsmethoden.

Die künstliche Immunisirung gegen die Bakteriengifte bot anfangs grosse Schwierigkeiten. Zunächst ist hierzu die Gewinnung eines starken und gleichmässigen Giftes notwendig. Man nimmt virulente und frische Bakterienstämme und lässt dieselben 3—4 Wochen in Bouillonkölbchen üppig wachsen. Hierauf werden die Bakterien durch möglichst schonende Mittel abgetötet, so durch vorsichtiges Erhitzen oder durch schwache Karbolsäure, dann lässt man stehen, bis die Flüssigkeit in den obersten Schichten klar geworden ist und giesst oder filtrirt vom Bodensatze ab. Hierauf wird die geringste noch sicher wirksame tötliche Dosis des Giftes bei Meerschweinchen bestimmt. Diese Gifte werden dann zur Immunisirung verwendet. Sehr schwierig ist zunächst das Erlangen der Grundimmunität, d. h. einer Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen eine sonst noch eben sicher tötliche Dosis. Bei Diphtherie gelang es Behring, durch eine nachträgliche Injektion von Jodtrichlorid an der Applikationsstelle oder durch Mischung des Giftes mit bestimmten Mengen Jodtrichlorid den tötlichen Ausgang der Vergiftung zu verhindern. Die am Leben gebliebenen Tiere vertrugen dann die Giftinjektion auch ohne Jodtrichloridbehandlung und allmählich konnte man immer grössere Mengen des vollvirulenten Giftes injiziren. Nach jeder Gifteinverleibung reagirt der Organismus in Gestalt von Temperatursteigerung der Tiere, Veränderung des Körpergewichtes und des Allgemeinbefindens und nur diese krankhafte Reaktion ist mit der Antitoxinproduktion verbunden. Man muss daher mit jeder

neuen Giftinjektion warten, bis die vorhergehende Reaktion völlig vorübergegangen ist. Brieger und Ehrlich beobachteten die Menge des Antitoxins bei den einzelnen Reaktionen während der Tetanusimmunisirung. Nach jeder neuen Toxineinverleibung folgt zunächst ein bedeutender Rückgang des vorher vorhandenen Antitoxins, der nicht etwa der durch das neu eingeführte Gift neutralisirten Antitoxinmenge entspricht, sondern ausserordentlich viel bedeutender ist. Hierauf folgt eine zweite Periode, in der der Antitoxingehalt stetig ansteigt, um sich weit über den ursprünglichen Antitoxingehalt zu erheben. Dieser Kulminationspunkt wird jedoch nur ganz kurz festgehalten und durch einen ziemlich raschen Rückgang (3. Phase) wird endlich ein für lange Zeit bestehendes Niveau des Antitoxingleichgewichtes erreicht, das aber höher als das ursprüngliche gelegen ist.

In der Praxis erfordert diese künstliche Steigerung der Immunität grosse Übung und Erfahrung; wir werden des Genaueren noch darauf zurückkommen. Ähnlich wie bei Diphtherie wurde von Behring und Kitasato auch bei der Tetanusimmunisirung verfahren; doch giebt es bei der Gewinnung der verschiedenen Serumarten gewisse Unterschiede in der Methode, die bei den einzelnen Kapiteln näher besprochen werden. Zu der Gewinnung des Serums im Grossen werden jetzt stets grössere Versuchstiere, meist Pferde benützt.

Diphtherie.

Behring und Wernicke machten in einer im Jahre 1892 in dem XII. Band der „Zeitschrift für Hygiene“ erschienenen Arbeit genaue Mitteilungen über die Immunisirung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. Die dabei von den beiden Autoren erzielten Resultate waren damals schon so weit zum Abschluss gekommen, dass sie bereits an eine Verwertung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken konnten. Ebenso waren die in dieser Arbeit veröffentlichten Methoden für die Immunisirung von Tieren für die Zwecke der Heilserumgewinnung in allen prinzipiellen Fragen abgeschlossen.

Nachdem die Autoren zuerst an kleinen Tieren, Meerschweinchen und Kaninchen, das Verfahren festgestellt hatten, mittelst dessen es gelingt, einen sehr hohen Grad von Diphtherieimmunität zu er-

zeugen, und nachdem sie im Blut der so immun gewordenen Tiere ein schnell und sicher wirkendes Immunisirungs- und Heilmittel für die Diphtherie von Versuchstieren nachgewiesen hatten, gelang es ihnen auch, zum Zweck der Gewinnung grösserer Mengen dieses Mittels grosse, von Natur für die Diphtherieinfektion sehr empfängliche Tiere (Schafe) zu immunisiren.

Bei der Herstellung des Diphtherieserums macht die Grundimmunität, die primäre Immunisirung der Tiere gewisse Schwierigkeiten. C. Fraenkel benutzte hierzu 3 Wochen alte Bouillonkulturen, welche 1 Stunde lang auf 65—70° erhitzt worden waren. Behring schwächte das von den Diphtheriebacillen gewonnene Gift durch Zusatz von Jodtrichlorid, Roux und Martin durch solchen von Jodjodkaliumlösung ab. Aronson verwendete Giftlösungen, die durch Formaldehyddämpfe abgeschwächt waren, ferner die Injektion steigender Mengen von älteren Bouillonkulturen, welche 1 Stunde auf 70°, dann von solchen, die ebensolange auf 61—62° erwärmt waren.

Ausser der Abschwächung des Giftes durch chemische Mittel oder durch Hitze kann man auch, wie Behring zeigte, sehr starke Verdünnungen des Diphtheriegiftes wählen, die eben noch krankmachende Wirkungen zeigen. In der Praxis nimmt man meist Diphtheriegift, das durch Zusatz von 0,05—0,4% Jodtrichlorid verschieden lange Zeit in Kontakt und dadurch mehr oder weniger stark abgeschwächt ist, oder man nimmt stark verdünnte Lösungen.

Nachdem so ein gewisser Immunitätsgrad erreicht ist, wird dann vollwirksames Diphtheriegift in steigenden Dosen angewandt. Von der Wirksamkeit des Diphtheriegiftes hängt in erster Linie die Gewinnung eines hochwertigen Serums ab. Man lässt hierzu die Diphtheriebacillen im Brütschrank einige Wochen stehen und giebt dann Carbolsäure bis zu 1 Proz. zu, wodurch die Bakterien abgetötet werden. Roux gewinnt das Gift durch Filtration virulenter Kulturen, die 3—4 Wochen in einem Kölbchen mit niedriger Schicht alkalischer Peptonbouillon unter einem Strome feuchter Luft bei 37° gezüchtet worden waren. Wird das Diphtheriegift im Dunkeln und kühl gehalten, so behält es lange seine Wirksamkeit, besonders auch, wenn es in einem bis oben gefüllten und mit luftdichtem Verschluss versehenen Gefäss und mit einem antiparasitären Mittel versetzt aufbewahrt wird.

Nach jeder Gifteinverleibung treten bei dem zu immunisirenden Tiere Reaktionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle (Infiltrationen) äussern. Je nach der Empfänglichkeit des Tieres und nach der Menge des Giftes richtet sich der Verlauf der Reaktion. Die Tiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Injektionen zu unterbrechen. Es empfiehlt sich, bei der Immunisirung langsam vorzugehen und vor allem bei der Steigerung der Giftdosen keine zu grossen Sprünge zu machen. Es ist deshalb auch notwendig, grosse Giftmengen, „Normalgiftlösungen", zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten ganz genau gleichwertig zu machen.

Die Wahl eines geeigneten Tieres ist für die Gewinnung eines wirksamen Serums nächstdem von grosser Bedeutung. Von grösseren Tieren, welche natürlich nur für die praktische Gewinnung von Heilserum in Betracht kommen, wurden zunächst Hunde, Hammel, Ziegen, Kühe und Schafe benützt. Gelegentlich der Gewinnung von Antitoxinen aus der Milch von Kühen und Ziegen stellte sich heraus, dass trächtige Tiere und solche, die erst kürzlich geworfen hatten, eine geringere Wiederstandsfähigkeit gegen das Diphtheriegift besassen. Dasselbe konnte Behring für gravide Meerschweinchen konstatiren.

Jetzt werden ausschliesslich für die Gewinnung von Serum Pferde benützt. Das Pferd hat vor anderen Tieren grosse Vorteile; es lässt sich am leichtesten immunisiren, da es das Toxin viel besser verträgt. Ferner kann man ausserordentlich leicht aus der Jugularis des Pferdes, so oft man will, grosse Mengen Blut in reinem Zustande bekommen, aus dem sich ein ganz klares Serum absondert. Es giebt Pferde, aus deren Jugularis mehr als 20mal mittelst eines dicken Troikarts Blut entzogen wurde, und bei denen das Gefäss ebenso zart und durchgängig wie am ersten Tage geblieben ist. Endlich ist das Pferdeserum selbst in sehr erheblichen Dosen für Tiere und Menschen unschädlich. Unter die Haut eingespritzt, wird es, ohne irgend welche lokale Reaktion hervorzurufen, sofort resorbirt.

Für Konservirungszwecke wird dem möglichst steril gewonnenen

Serum meist 0,5 Proz. Karbolsäure zugesetzt. Roux konservirt sein Diphtherieserum durch Zusatz eines Stückchens Kampfer.

Von der grössten Bedeutung für die Verwendbarkeit in der Praxis ist die genaue Bestimmung des Immunisirungswertes eines Serums.

Hierfür benutzte man bis in die letzte Zeit in Deutschland allgemein die von Ehrlich, Kossel und Wassermann ausgearbeitete Giftserummischungs-Methode. Von einem Gift wird die 10fache Menge der tötlichen Minimaldosis mit dem zu untersuchenden Serum in verschiedenen Abstufungen im Reagenzglase gemischt, die Mischung mittelst physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm gebracht und hierauf Meerschweinchen von 250 bis höchstens 300 g Gewicht subkutan injizirt. Die Einhaltung dieses Gewichtes ist von grosser Bedeutung, da bei schwereren Tieren die Resultate leicht differiren. Bei der Mischung beider Substanzen im Reagenzglase und nachheriger Injektion des Gemisches ist eine stets gleichmässige Einwirkung beider Körper gewährleistet, während es bei der getrennten Injektion von Serum und Gift mehr Serum zur Neutralisirung bedarf.

Man stellt also bei dieser Bestimmung auf das Gift ein. Als Normalgift bezeichnete Behring eine Giftlösung, von der 0,01 ccm genügt, um ein 250 g schweres Meerschweinchen in spätestens 5 Tagen zu töten. Das Diphtherienormalgift (DTN^1) ist also eine Giftlösung, die in 1 ccm die dosis letalis minima für 100 Meerschweinchen von je 250 g oder 25000 M. (vgl. die Bezeichnungen bei Tetanusserum S. 110) enthält. Der Wirkungswert des Giftes ist also + 25000 M.

Ein Blutserum, von dem 0,1 ccm die tötliche Wirkung von 1 ccm dieses Diphtherienormalgiftes aufhebt, bezeichnet man als Normalserum, Diphtherie-Antitoxin-Normal (DAN^1); DAN^1 ist also = — 25000 M. 1 ccm dieses Normalserums enthält eine Immunisirungseinheit I.-E. Ein Blutserum, von dem schon 0,01 ccm genügt, um die Giftdosis zu neutralisiren, ist 10fach Normal (DAN^{10}) und ist = — 250000 M. und ein solches von dem 0,001 ccm genügt, ist 100fach Normal (DAN^{100}) = — 2500000 M. 1 ccm dieses letzteren Serums enthält also 100 I.-E.

Als Beispiel einer solchen Wertbestimmung eines Serums sei folgendes erwähnt:

5 Meerschweinchen von annähernd 250 g erhalten folgende Gemische injizirt:

Meerschweinchen I	1,0	Gift	+ 0,0007	Serum
„ II	„	„	+ 0,0008	„
„ III	„	„	+ 0,00085	„
„ IV	„	„	+ 0,0009	„
„ V	„	„	+ 0,001	„

Nach 2×24 Stunden ist Meerschweinchen I gestorben.

Nr. II zeigt eine starke Infiltration, welche allmählich von der Impfstelle weiter fortschreitet, geht nach 8 Tagen ein. Typischer Sektionsbefund: Infiltration der Impfstelle, Pleuratranssudat und Vergrösserung der Nebennieren.

Nr. III zeigt ebenfalls ein starkes Infiltrat, welches nach einiger Zeit nekrotisch abgestossen wird; das Tier kommt davon, doch magert es stark ab.

Nr. IV zeigt ein lokale Infiltration an der Injektionsstelle. Geringe Abnahme des Körpergewichts.

Nr. V bleibt ohne jede Krankheitserscheinungen, „das Tier bleibt glatt.“ Keine Abnahme des Gewichts.

Daraus geht hervor, dass das Serum mindestens 100 Immunisirungseinheiten und, da 0,0009 ccm zur völligen Giftneutralisirung nicht genügten, sicher weniger als 111 Immunisirungseinheiten*) besitzt.

Von prinzipieller Bedeutung für die Prüfung des Wirkungswertes eines Serums ist es, dass fertiges Diphtheriegift und nicht etwa lebensfähige Diphtheriebacillen zur Verwendung gelangen. Gegen Intoxikation verhält sich nämlich die Wirkung eines bestimmten Serums quantitativ ganz anders als gegen Infektion. Zum Schutze gegen die Infektion mit der tötlichen Minimaldosis einer Kultur genügen stets geringere Mengen des Serums als gegen die Intoxikation mit der tötlichen Minimaldosis bereits fertigen Giftes. Ausserdem ist aber die Dosirung des Giftes eine wesentlich ein-

*) Wenn 0,1 ccm Serum (= 1 I.-E.) ein Meerschweinchen vollständig schützt, so ist die Stärke eines Serums, von dem schon 0,0009 genügt $= \frac{0,1}{0,0009}$ $= \frac{1001}{9} = 111,22$ I.-E.

fachere und exaktere als die der vielfachen Schwankungen ausgesetzten Bouillonkulturen.

Bei der von Roux und Martin eingeführten französischen quantitativen Bestimmungsmethode wird diejenige Menge Serum bestimmt, welche eben genügt, um Meerschweinchen vor der 10fachen tötlichen Giftdosis zu schützen. Die dabei gefundene Serummenge giebt reciprok zum Körpergewicht den Wert des Serums an. Ein Serum von dem Immunisirungswert 50000 hat also eine solche Wirksamkeit, dass es genügt, einem Meerschweinchen ein dem 50000. Teil seines Gewichts gleichkommendes Quantum zu injiziren, damit dasselbe, ohne zu erkranken, eine Giftdosis ertragen kann, die es ohne die Serumbehandlung in weniger als 30 Stunden getötet hätte.

Als Beispiel einer Wertbestimmung nach der französischen Methode sei folgende Versuchsreihe angeführt:

Meerschw. I 420 g bekommt 17 ccm Serum 1 : 1000 d. i. $^1/_{25000}$ s. G.
„ II 400 g „ 8 ccm „ 1 : 1000 d. i. $^1/_{50000}$ s. G.
„ III 480 g „ 6 ccm „ 1 : 1000 d. i. $^1/_{80000}$ s. G.
„ IV 500 g „ 5 ccm „ 1 : 1000 d. i. $^1/_{100000}$ s. G.

Allen 4 Meerschweinchen werden 24 Stunden nach der Injektion obiger Heilserumlösungen je die 10fache sicher tötliche Dosis einer Diphtheriegiftlösung eingeimpft.

Nr. I und II bleibt ganz gesund.

Nr. III bekommt eine knötchengrosse Schwellung an der Injektionsstelle und ist 3 Tage lang krank.

Nr. IV zeigt am 3. Tag nach der Injektion eine Geschwulst und stirbt am 12. Tag.

Demnach ist die Stärke des Serums = 50000. Nach Spronck lässt sich die Zahl der Immunisirungseinheiten eines Serums, welches nach der Roux'schen Methode bestimmt ist, nach der Formel berechnen: $B = \frac{R}{500}$, wobei B die Zahl der Einheiten nach Behring-Ehrlich und R die nach der französischen Methode gefundene Zahl bedeutet. In unserem Falle wäre also $B = \frac{50000}{500} = 100$.

Die französische Methode gleicht der ursprünglich von Behring bei Tetanus angewandten. Sie hat vor dem Behring-Ehrlich'schen Verfahren den Vorteil, dass dabei das Körpergewicht der Tiere

wesentliche Berücksichtigung findet und dass man nicht ausschliesslich auf Tiere von 250—300 g angewiesen ist.

Madsen wies auf Grund vergleichender Untersuchungen nach, dass die deutsche Methode schneller, billiger, bequemer und weit genauer ist, indem sie noch einen Antitoxinunterschied von 5—10 I.-E. deutlich erkennen lässt. Die Fehlerquellen sind dabei äusserst gering und betragen bei geschultem Personal höchstens 5 %. Die französische Methode ist dagegen öfters nicht imstande, zwischen 1 : 100000 und 1 : 200000 zu scheiden.

In neuerer Zeit wurde im k. preussischen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. (früher Steglitz), wo alle in Deutschland in den Handel kommenden Diphtheriesera auf ihren Wirkungswert und auf ihre Keimfreiheit kontrolirt werden, eine neue, noch exakter arbeitende Methode von Ehrlich eingeführt. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass das Diphtheriegift und das Diphtherieantitoxin in gelöster Form ziemlich labile Körper sind und sich bald schneller, bald langsamer zersetzen können. Weit haltbarer als diese Lösungen ist dagegen das durch Eindampfen des Serums gewonnene Präparat. Als Massstab für die Serumbestimmung dient daher jetzt in dem genannten Institut ein solches trockenes Antitoxin. Dasselbe wird in genau abgemessenen Quantitäten in besonders gearbeiteten Vakuumröhrchen in dem Institut aufbewahrt. Diese Röhrchen sind mit je 2 g eines Trockenantitoxins von 1700 I.-E. gefüllt. Alle 2—3 Monate wird ein derartiges Röhrchen vorsichtig geöffnet und der Inhalt desselben in 200 ccm einer aus 10 % Kochsalzlösung und Glycerin hergestellten Mischung gelöst. Man erhält so ein Testserum von 17facher Stärke.

Die Testgiftdosis wird jetzt mit Hülfe einer Immunitäts-Einheit, wie eine solche z. B. in 1 ccm der 17fachen Verdünnung des eben beschriebenen 17fachen Testserums enthalten ist, ermittelt. Diese Serummenge wird mit steigenden Mengen Gift versetzt und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwert bestimmt, bei dem gerade ein den Tod des Versuchstieres in den ersten 4 Tagen herbeiführender Giftüberschuss manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die jetzige Prüfungsdosis dar.

Diese Testgiftdosis, die das 10fache der bisherigen Prüfungsdosis darstellt, wird nun zur Bestimmung des Wertes eines Diphtherieheilserums verwendet und zwar wird jetzt als Kriterium der

Wertbemessung nicht mehr wie früher das Entstehen einer Infiltration, sondern das Eintreten des Todes gewählt, wodurch die früher immer etwas subjektive Beurteilung vermieden und ein ganz sicheres objektives Urteil möglich ist. In der Praxis gestaltet sich diese Methode folgendermassen: Die betreffende Testgiftdosis z. B. 0,35 ccm wird mit 4 ccm einer dem von der Fabrik angegebenen Prüfungswert entsprechenden Serummenge gemischt.*) Diese Mischung wird einem Meerschweinchen von 250—280 g subkutan injizirt. Sterben die Versuchstiere innerhalb der ersten 4 Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke. Sterben die Tiere innerhalb des 5. oder 6. Tages, so steht das Serum knapp an der Grenze des Zulässigen.

Diese neue Methode ist der früheren bei weitem vorzuziehen, da sich dabei das Resultat der Prüfung weit prägnanter ausdrückt.

In Deutschland darf nur Serum in den Handel kommen, welches von dem erwähnten Institut kontrollirt und unter staatlicher Kontrolle abgefüllt wurde. Diese kontrollirten Fläschchen tragen als Kennzeichen auf der Tektur die amtliche Kontrollnummer, sowie das Datum der amtlichen Prüfung des Serums. Die Tektur ist mit einer Bleiplombe festgelegt, die auf der einen Seite den preussischen Adler, auf der anderen die im Inhalt des Fläschchens enthaltenen I.-E. (z. B. 200, 600, 1000, 2000) trägt. Die Kontrolle erstreckt sich auf den Wirkungswert (Gehalt an I.-E.) und die Keimfreiheit des Serums. Als Minimalwert werden mindestens 100 I.-E. in 1 ccm verlangt. Diese Forderung wurde deshalb aufgestellt, da für die therapeutische Anwendung des Heilserums beim Menschen ziemlich grosse Mengen Immunisirungseinheiten (1000 und mehr) notwendig sind. Von einem Serum, welches nur wenige Immunisirungseinheiten (vielleicht 50) besitzt, würden sonst unverhältnismässig grosse Mengen injizirt werden müssen.

In dem Kontrollinstitute werden von jeder Serumprobe Fläschchen zurückbehalten, die von Zeit zu Zeit auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Das Heilserum hält allerdings seinen Wert mindestens viele Monate unverändert, wenn es vor Licht geschützt und an

*) Da die Testgiftdosis auf 1 ccm des einfachen oder 4 ccm eines $^1/_4$fachen Normalserums eingestellt ist, wird bei einem Serum von x-facher Stärke die Serumverdünnung $^1/_4\,x$ sein müssen, also bei Prüfung eines 100fachen Serums $^1/_{400}$ betragen.

einem kühlen Ort aufbewahrt wird. Sobald jedoch eine beträchtliche Abnahme der Wirksamkeit in dem Institute bemerkt wird, werden sämtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen derselben Probe, welche zu diesem Zweck mit einer bestimmten Nummer („Operationsnummer") versehen sind, eingezogen.

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland zur Zeit von verschiedenen Fabrikationsstätten (Höchst, Schering, Merck und Enoch) in den Handel gebracht.

1) Das Höchster Präparat kommt in folgenden Sorten zum Verkauf:

Nr. 0 enthält 0,8 ccm 250faches Serum = 200 Immunisirungseinheiten. Immunisirungsdosis.

Nr. I enthält 2,4 ccm 250faches S. = 600 I.-E. Einfache Heildosis. Diese Dosis genügt für alle Fälle, bei welchen alsbald nach Ausbruch der ersten Krankheitssymptome die Behandlung mit Heilserum begonnen wird.

Nr. II enthält 4 ccm 250faches S. = 1000 I.-E. Doppelte Heildosis. Sie genügt für die meisten Diphtheriefälle, welche bis zum Beginn des dritten Krankheitstages in Behandlung kommen.

Nr. III enthält 6 ccm 250faches S. = 1500 I.-E. Dreifache Heildosis. Für sehr schwere und fortgeschrittene Fälle.

Ausserdem bringen die Höchster Farbwerke noch ein hochwertiges 500faches Serum in den Handel, das aber entsprechend teurer ist; dasselbe hat die Bezeichnung D und wird in folgenden Sorten abgegeben:

Nr. 0D Fläschchen à 1 ccm 500fach = 500 I.-E. (reichlich doppelte Immunisirungsdosis).
Nr. IID „ à 2 ccm 500fach = 1000 I.-E.
Nr. IIID „ à 3 ccm 500fach = 1500 I.-E.
Nr. IVD „ à 4 ccm 500fach = 2000 I.-E.
Nr. VID „ à 6 ccm 500fach = 3000 I.-E.

Der Inhalt der Fläschchen Nr. 0 oder die Hälfte des Inhaltes der Fläschchens Nr. 0D genügt, um gesunde Kinder und erwachsene Personen gegen die Erkrankung zu schützen, und ist namentlich da anzuwenden, wo die Hausgenossen eines diphtheriekranken Menschen geschützt werden sollen. Zur Erlangung eines andauernden Diph-

therieschutzes ist eine Wiederholung der Immunisirung nach 2 bis 3 Wochen erforderlich.

Der Inhalt der Fläschchen No. I genügt für solche Fälle, bei welchen alsbald nach dem Ausbruch der ersten Krankheitssymptome die Behandlung mit Heilserum begonnen wird.

Vorgeschrittene Diphtheriefälle erfordern entweder eine mehrmalige Anwendung der einfachen Dosis, oder die Verwendung des Inhalts der Fläschchen Nr. II, resp. III. Für sehr schwere Fälle der Diphtherie muss der Inhalt der Fläschchen Nr. IVD und VID verwendet werden.

Der gesamte Inhalt der Fläschchen Nr. I bis Nr. VI ist stets auf einmal anzuwenden und zwar durch Einspritzung unter die Haut.

Die das Diphtherie-Heilmittel enthaltenden Fläschchen sind der Einwirkung des Lichtes zu entziehen und an einem kühlen, aber frostfreien Orte aufzubewahren; unter dieser Voraussetzung bleibt der Wirkungswert mindestens ein Jahr unverändert. Vor der Zersetzung durch Mikroorganismen ist das Mittel durch einen Gehalt von 0,5 % Karbolsäure geschützt.

Ausser dem flüssigen Serum wird von den Höchster Farbwerken auch ein trockenes Präparat durch vorsichtiges Eindampfen des ersteren hergestellt und unter staatlicher Kontrolle in den Handel gebracht. Dasselbe stellt gelbe, durchsichtige Blättchen oder ein gelblichweisses oder weisses Pulver dar, das sich in 10 Teilen Wasser zu einer in Farbe und Aussehen dem flüssigen Serum entsprechenden Flüssigkeit löst. Es ist in dieser Form ungemein lange haltbar, ist vollständig keimfrei und enthält, was ein wesentlicher Vorteil ist, keinerlei antiseptische Zusätze oder sonstige differente Substanzen. Der Mindestgehalt, der staatlich gefordert wird, ist 5000 I.-E. in 1 g.

Das Präparat wird von der Fabrik in 2 Abfüllungen abgegeben.
1) Fläschchen à 0,050 g 5000fach = 250 I.-E. (Immunisirungsdosis).
2) „ à 0,20 g 5000fach = 1000 I.-E. (einfache Heildosis).

Die Fläschchen, welche ebenso wie die andern plombirt sind, haben einen Inhalt von 2 bezw. 6 ccm, um in den Flaschen selbst die Lösung vornehmen zu können. Die Lösung, die in den Apotheken gemacht wird, erfolgt mittelst steriler Pipette in sterilisirtem und wieder abgekühltem Wasser und zwar wird je 1 ccm auf

250 I.-E. genommen. Das feste Serum geht langsam in Lösung. Bei der Bereitung der Auflösung ist die grösste Vorsicht geboten, zumal das feste Serum keine Konservirungsmittel enthält und solche auch dem zur Auflösung benutzten Wasser nicht zugesetzt werden dürfen.

Die praktische Anwendung dieses Präparates ist dieselbe wie bei dem flüssigen Serum; ausgebrochene Diphtheriefälle erfordern die ein- oder mehrmalige Anwendung des Inhalts der Fläschchen Nr. 2 zu 1000 I.-E.

2) Das von der chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in den Handel gebrachte Heilserum, das natürlich auch der staatlichen Kontrolle unterliegt, wird in 2 Stärken abgegeben und zwar:

A. 100fach, d. h. 1 ccm enthält 100 Antitoxineinheiten.
5 ccm = (500 I.-E.) enthalten die einfache Heildosis
10 ccm = (1000 I.-E.) enthalten die doppelte Heildosis

B. 200fach, d. h. 1 ccm enthält 200 Antitoxineinheiten.
5 ccm = (1000 I.-E.) enthalten die doppelte Heildosis
10 ccm = (2000 I.-E.) enthalten die vierfache Heildosis.

Zur Schutzimpfung genügt 1 ccm der Lösung B (200 I.-E.). Das Serum ist zur Konservirung mit 0,5 % Phenol versetzt.

3) Das Diphtherie-Antitoxin „Merck" ist gleichfalls staatlich geprüft und enthält in 1 ccm 250 I.-E. Durch Zusatz von 0,5 % Phenol ist es konservirt und hält sich vorsichtig aufbewahrt gleichfalls lange. Die Abgabe erfolgt in 4 verschiedenen Nummern.

Nr. 0 . . .	200 I.-E.
Nr. 1 . . .	600 I.-E.
Nr. 2 . . .	1000 I.-E.
Nr. 3 . . .	1500 I.-E.

4) Das Heilserum „Ruete-Enoch", ebenfalls staatlich geprüft, enthält 150—200 I.-E. in 1 ccm.

Anwendung des Diphtherieserums als Immunisirungsmittel.

Weit seltener als bei der Behandlung der bereits ausgebrochenen Diphtherie wird das Diphtherieserum zu Schutzimpfungszwecken verwendet. Man spritzt für solche prophylaktische

Zwecke meist 200 Immunisirungseinheiten ein. Nach den seitherigen Beobachtungen empfiehlt es sich, die Serumdosis von 200 I.-E. in etwa 10 - 14tägigen Intervallen zu wiederholen. Sonst können leicht Infektionen solcher immunisirter Personen wieder vorkommen, wenn nach der Ausscheidung der Antitoxine und damit dem Verschwinden der Immunität die Infektionsgelegenheit noch vorhanden ist und dies ist deshalb leicht möglich, da sich die Diphtheriebacillen bei Rekonvalescenten zuweilen wochen-, ja monatelang lebend erhalten können. Dass in der That schon kurze Zeit nach Einspritzung von Serum deutliche antitoxische Fähigkeiten im Blute der injizirten Person nachweisbar sind, welche vorher nicht zu konstatiren gewesen waren, diese wichtige Thatsache ist durch Escherich nachgewiesen.

Je grösser die Zahl der Immunisirungseinheiten ist, welche eingespritzt werden, um so länger hält theoretisch die Schutzwirkung an und um so grösser ist dieselbe. Doch empfiehlt es sich nach Behring nicht viel mehr als 200 Einheiten zu Schutzzwecken zu injiziren. Das Tierexperiment hat nämlich ergeben, dass ein langdauernder Diphtherieschutz auf weniger kostspielige Weise erreicht wird, wenn wir statt einer einzigen grossen Dosis in angemessenen Zeiträumen mehrere kleinere anwenden. Es wird nämlich um so mehr Antitoxin ausgeschieden, je konzentrirter es im Blute vorhanden ist. Bei milchgebenden Tieren ist dies sehr genau verfolgt worden, und für die Ausscheidungsverhältnisse durch den Urin hat Behring dasselbe beobachtet. Wenn also z. B. 60 Einheiten einen 6tägigen Schutz gewähren, so ist von 150 Einheiten nicht etwa ein 15tägiger zu erwarten, sondern höchstens ein 10tägiger, und wollten wir die ganze Heildosis von 600 Einheiten zu dem Zweck verwenden, um eine längere Schutzwirkung zu erzielen, so würde noch viel weniger dem Sparsamkeitsprinzip Rechnung getragen werden.

Für die Praxis schlägt daher Behring vor, die einfache Immunisirungsdosis diphtheriebedrohten Menschen und zwar ohne Unterschied des Alters und der Konstitution einzuspritzen und dann diese Dosis periodisch zu wiederholen. Wie oft in diphtheriedurchseuchten Orten eine solche periodische Wiederholung auszuführen ist, darüber ist schwer ein sicheres endgiltiges Urteil zu fällen.

Während mit verschwindenden Ausnahmen sämtliche Berichte über die Anwendung des Diphtherieserums bei der Behandlung der

Diphtherie günstig lauten, ist die Frage nach dem Werte und der Berechtigung dieses Mittels zu Immunisirungszwecken trotz der langen Einführung noch nicht geklärt. Dies darf uns auch nicht wunder nehmen, da ein positiver Beweis der Schutzkraft klinisch schwer zu liefern ist und nur eine überwältigend grosse Anzahl von gleichlautenden Beobachtungen zur Entscheidung dieser so überaus wichtigen Frage ins Feld geführt werden kann. Mitteilungen über grosse Reihen von Immunisirungen sind verhältnismässig wenige erschienen. Eine der wichtigsten ist die von Löhr und Slawyk, die über systematisch durchgeführte Impfungen in der Kinderklinik der Charité berichteten. Anfangs wurde nicht regelmässig immunisirt, sondern nur wenn sich ein Diphtheriefall zeigte. Hierbei konnte beobachtet werden, dass es nicht genügt, wenn nur die in den Nebenbetten des erkrankten Kindes liegenden Patienten schutzgeimpft wurden, in diesem Falle traten noch Erkrankungen in anderen entfernten Teilen des Saales auf. Erst nachdem sämtliche, auch die neu eintretenden Kinder immunisirt wurden, sistirten die Erkrankungen. Der Schutz hält nach den in der Klinik gemachten Beobachtungen ungefähr 3 Wochen an; 3mal wurden nämlich Erkrankungen nach 30, 33 resp. 41 Tagen beobachtet. Deshalb wurden die Einspritzungen bei manchen Kindern nach 3 Wochen wiederholt; von diesen erkrankten keine. Zum Beweise für die Wirksamkeit dieses Verfahrens führt Slawyk die Thatsachen an, dass einerseits unter 100 innerhalb von 5 Monaten untersuchten Kindern der Klinik 24 Diphtheriebacillen im Munde beherbergten, ohne selbst Krankheitserscheinungen zu zeigen und dass andererseits 4 Kinder, bei denen die Immunisirung aus äusseren Gründen nicht vorgenommen wurde, an Diphtherie erkrankten. Meist wurden 200 Immunisirungseinheiten injizirt, ohne irgend welche bedrohlichen Nebenerscheinungen. Die Serumexantheme, die wir später besprechen werden, wurden bei der Injektion von hochwertigem Serum weit seltener beobachtet.

Leider wurden solche systematische Immunisirungen verhältnismässig selten gemacht, sodass ein abschliessendes Urteil über den Wert derselben nur schwer möglich ist.

Tetanus.

Zur Herstellung eines wirksamen Tetanusserums bedarf es zunächst eines starken Giftes. Man bestimmt zuerst die niedrigste eben

noch sicher tötliche Dosis des von den Tetanusbacillen gebildeten Giftes bei verschiedenen Tieren. Wie bereits erwähnt, sind die Tiere dem Tetanusgift gegenüber verschieden empfindlich. Die tötliche Mindestgabe des Tetanusgiftes ist die, wonach Tiere durchschnittlich in 3—5 Tagen sterben. Die Berechnung des Giftwertes bei den einzelnen Tieren drückt man nach Behring in der Weise aus, dass man die sicher tötliche Minimaldosis auf das Körpergewicht des Tieres berechnet. Es tötet beispielsweise:

0,0000001 ccm Tetanusgift eine Maus von 15 g Körpergewicht,
1 ccm tötet also 10 Millionen Mäuse von 15 g Körpergewicht oder
1 ccm tötet 150 Millionen Gramm Mäusegewicht.

Für das Gramm Mäusegewicht setzt Behring kurz Ms. Demnach ist der Wert eines solchen Giftes: 1 ccm = + 150 Millionen Ms.

Bei der künstlichen Immunisirung von Tieren wird die Grundimmunität entweder durch Injektion von Bruchteilen der tötlichen Minimaldosis oder durch Injektion des mittelst Jodtrichlorid (Behring) abgeschwächten Tetanusgiftes zu erzielen gesucht. Von anderer Seite wird zur Abschwächung Jod oder Lugol'sche Lösung benutzt.

Speziell für die Immunisirung von Pferden giebt Behring folgende Vorschrift. 200 ccm Tetanusgift, das mit 0,5 Prozent Karbolsäure behufs Konservirung versetzt ist, dient als Ausgangsmaterial. Der Giftwert muss so hoch sein, dass 0,75 ccm genügen, um ein ausgewachsenes Kaninchen mit Sicherheit zu töten. Dieses karbolsäurehaltige Gift wird in 4 Portionen geteilt: 1) 80 ccm erhalten einen Zusatz von 0,25 % Jodtrichlorid. 2) 60 ccm erhalten 0,175 % Jodtrichlorid. 3) 40 ccm erhalten 0,125 % Jodtrichlorid und 4) 20 ccm bleiben ohne weiteren Zusatz. Zuerst werden 10 ccm von Mischung I den Pferden subkutan injizirt, nach 8 Tagen 20 ccm, nach weiteren 8 Tagen wieder 20 ccm, nach 3 Tagen der Rest. Allmählich wird dann mit geeigneten Intervallen zu den mit geringeren Mengen von Jodtrichlorid versetzten Portionen, schliesslich zu reinem Tetanusgift übergegangen.

Auf jede Injektion des Giftes erfolgt beim Pferde eine Reaktion und zwar selbst dann, wenn das Tier schon lange in Behandlung war und einen hohen Grad von Immunität bereits erreicht hat. Während dieser Reaktion verschwinden die bis dahin im Harn nachweisbaren immunisirenden Substanzen und statt dessen kann sogar Tetanusgift enthaltender Harn produzirt werden. Während dieser

Periode kann dem Tier kein Blut zu Heilzwecken entnommen werden. Erst nach 8—10 Tagen erscheint regelmässig mindestens die alte Höhe des Immunisirungswertes und von da beginnt ein langsames weiteres Steigen. Das Auftreten von Temperatursteigerung während dieser Reaktionsperiode wird als ein sehr günstiges und wichtiges Symptom betrachtet, ohne dessen Eintritt eine weitere Steigerung der Immunität nicht zu erhoffen ist. Nachdem die Pferde in der beschriebenen Weise hoch immunisirt sind, wird ihnen durch einen Aderlass Blut entzogen, dasselbe in Glascylindern absetzen gelassen und das sich ausscheidende Serum auf seinen Immunisirungswert geprüft.

Die Bestimmung des Immunisirungswertes ist jetzt eine ausserordentlich genaue und exakte und wird gleichfalls nach Antitoxineinheiten oder Immunisirungseinheiten berechnet.

Ursprünglich wurde von Behring der Wirkungswert durch örtlich und zeitlich getrennte Injektion des Serums und des Tetanusgiftes zu bestimmen versucht und als Normalserum ein solches bezeichnet, von dem 1 ccm den zur Erreichung eines Heileffektes bei weissen Mäusen erforderlichen Mindestgehalt von Antitoxin enthält. Es zeigte sich aber sehr bald, dass der Heileffekt gegenüber tetanuskranken Mäusen von so vielen unkontrolirbaren Faktoren abhängig ist, dass er als genauer Massstab für die Wertbestimmung nicht brauchbar ist.

Eine genaue quantitative Titrirung des Serums ist dagegen möglich bei der jetzt in Deutschland allgemein üblichen Mischungsmethode. Es werden hierbei zu einer bekannten Menge des Tetanusgiftes verschiedene Mengen des antitoxinhaltigen Serums im Reagenzglase zugesetzt, die Mischung Mäusen oder Meerschweinchen eingespritzt und nun bestimmt, welcher Zusatz von Serum genügt hat, um jede krankmachende Wirkung des Giftes auf den Tierkörper aufzuheben. Ein solcher Versuch ist beispielsweise folgender: In 3 Reagenzgläser werden je 0,25 ccm eines Giftes gegeben, von dem die tötliche Minimaldosis für Mäuse von 15 g 0,0000001 ccm ist, es ist also das 100000fache der tötlichen Minimaldosis. Diese Giftmenge wird gemischt mit gleichen Teilen verschiedener Serumverdünnungen:

im Reagenzglase Nr. 1 mit 0,25 ccm einer Serumverdünnung 1:100
„ „ „ 2 „ „ „ „ „ 1:150
„ „ „ 3 „ „ „ „ „ 1:200

Hierauf wird das Gemisch je eines Reagenzglases je einer Maus injizirt. Die Maus, welche 0,5 ccm der Mischung 1 erhält, zeigt keine Krankheitserscheinungen, sondern bleibt völlig gesund. Die Maus, welche 0,5 ccm der Mischung 2 erhält, zeigt mässige tetanische Erscheinungen, bleibt aber am Leben. Die Maus, welche 0,5 ccm der Mischung 3 erhält, stirbt in 2 Tagen. $^1/_{400}$ ccm der Antitoxinlösung genügte also, um die krankmachende Wirkung einer Giftdosis aufzuheben, die sonst 2 Millionen Gramm Mäusegewicht oder 2 Millionen Ms getötet hätte. Danach enthält 1 ccm Antitoxinlösung etwa 800 Millionen Ms Antitoxin. Dieser antitoxischen Kraft im Reagenzglase entspricht auch ungefähr die schutzverleihende Fähigkeit, wenn das Antitoxin vor der Vergiftung dem Tierkörper einverleibt wird.

Als Grundlage für die Bezeichnung des Wirkungswertes des Tetanusserums hat Behring und Knorr das Tetanusantitoxin-Normalserum (Tet A N) eingeführt. Dasselbe stellt wie das Diphtherie-Normalserum ein ganz willkürlich gewähltes Mass dar, ist aber zur Verständigung absolut notwendig.

Zur Bestimmung des Normalserums ist ein Tetanusgift von konstanter Beschaffenheit notwendig. Anfangs machte die Herstellung eines solchen grosse Schwierigkeiten; unter Anwendung besonderer Konservirungsmethoden durch Ammonsulfatfüllung gelingt es aber ein trockenes Tetanusgift herzustellen, das, in diesem Zustande aufbewahrt, sehr lange sich gleichmässig wirksam hält. Dieses Tetanusnormalgift (Te TN[1]) ist ein Gift, das in 1 g + 150000000 Ms enthält, d. h. das (Te TN[1]) enthält in

1 g = 1000 Millionen Minimaldosen für 1 M (1 g Meerschweinchen)
1 g = 150 „ „ „ 1 Ms (1 g Maus)
1 g = 1 „ „ „ 1 K (1 g Kaninchen).

Man löst von diesem trockenen Testgift 1 g in 33 ccm einer 10 proz. Kochsalzlösung auf und erhält eine Lösung, von der 1 ccm 0,03 g Gift enthält. Man giebt nun zu dieser Giftdosis verschiedene Mengen Serum und bezeichnet als ein Normalserum (Tet AN[1]) ein solches Serum, von dem 0,1 ccm 0,03 g des Testgiftes im Mischungsversuch vollkommen unschädlich macht. 0,1 ccm Normalserum neutralisirt demnach 0,03 dieses Testgiftes, also = 4500000 + Ms. Der Titer, auf den hier eingestellt wird und den man zu Vergleichsprüfungen besitzen muss, ist also dieses sog. Testgift. Ein Serum,

von dem 0,1 ccm genau 0,15 g desselben Giftes, also die 5fache Menge neutralisirt, bezeichnet man als 5faches Normalserum (Tet AN^5) und jedes Serum, von dem 0,1 ccm genau 0,3 g Gift neutralisirt, als zehnfaches Normalserum (Tet AN^{10}). 1 ccm Tet AN^1 repräsentirt eine Antitoxineinheit (A. E.).

Wie experimentell festgestellt wurde, leistet 1 ccm eines 10fach verdünnten 10fachen Normalantitoxin $\left(= 1 \text{ ccm } \frac{\text{Tet } AN^{10}}{10}\right)$ genau ebensoviel, wie 1 ccm unverdünnten Tetanusantitoxin und wie 1 ccm 5fach verdünnten Tetanusantitoxin normal 5fach $\left(\frac{\text{Tet } AN^5}{5}\right)$.

Mit dieser Mischungsmethode gelingt eine sehr genaue und exakte Bestimmung des Immunisirungswertes und die Fehler gehen über 20% nach oben und nach unten kaum hinaus.

Für das gegenwärtig in Deutschland in den Handel gebrachte Tetanusheilserum gilt die Forderung, dass dasselbe in 1 ccm mindestens zehn Normaleinheiten des Tetanusantitoxins enthalten soll. In dem Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M, wo das in den Handel kommende Tetanusserum ähnlich wie das Diphtherieserum geprüft und der Wert eines jeden neuen Serums bemessen wird, dient ein zur Trockene eingedampftes zehnfaches Normalserum. Dieses Trockenserum hält den ursprünglichen Antitoxinwert sehr lange Zeit ganz unveränderlich fest. Von demselben genügt 0,001 g, um 0,03 g Testgift zu neutralisiren. Das Trockenserum ist also hundertfach normal: Tet AN^{100}. Es wird für immer in dem Institut als „Tetanus-Testantitoxin" unter Luft- und Lichtabschluss ebenso wie das „Diphtherie-Testantitoxin" aufbewahrt. Da, wie wir gesehen haben, Tet AN^1 0,03 g des Testgiftes = 4500000 + Ms neutralisirt, so macht dieses trockene Tet AN^{100} das 100fache, also 450000000 + Ms unschädlich. Man bezeichnet nach Behring die zur Neutralisirung der Giftmenge erforderliche und genügende Antitoxinmenge mit — Ms, demnach hat das Tet AN^{100} einen Wert von 150000000 — Ms.

Das Tetanusserum wird in Deutschland von den Höchster Farbwerken und der Firma Merck in den Handel gebracht und vor dem Verkauf auf seinen Wirkungswert und auf Keimfreiheit, wie erwähnt, amtlich geprüft. Das Höchster Serum wird in 2 Präparaten, in flüssiger und in fester Form ausgegeben. Das flüssige Präparat

wird in Fläschchen zu je 25 ccm 10faches Tet AN, also = 250 Antitoxineinheiten ausgegeben, die 15 M. kosten. Dieselben dienen zur Behandlung von Menschen und Pferden, die schon an Tetanus erkrankt sind. Kleinere Fläschchen à 2 ccm 10fach = 20 Tet AN dienen für die Einspritzung bei Fällen, bei welchen der Ausbruch von Tetanus in Folge von Verletzungen zu befürchten ist und die vermutliche Infektion eben erst stattgefunden hat. Dieselbe Dosis reicht für prophylaktische Injektionen aus, wenn dieselben vor einem operativen Eingriff gemacht werden, nach welchen erfahrungsgemäss nicht selten Tetanus eintritt. Ist jedoch seit der mutmasslichen Infektion schon einige Zeit verstrichen, so darf man nicht unter 4 ccm einspritzen.

Das Tetanusserum ist an einem kühlen, aber frostfreien Ort vor Licht geschützt aufzubewahren. Unter dieser Voraussetzung bleibt der Wirkungswert desselben mindestens 1 Jahr unverändert. Vor der Zersetzung durch Mikroorganismen ist es durch einen Zusatz von 0,25% Metakresol geschützt.

Das feste Präparat, das durch Eintrocknung des flüssigen Serums gewonnen wird, ist unbegrenzt lange Zeit haltbar und empfiehlt sich daher namentlich da, wo das Antitoxin längere Zeit aufbewahrt werden soll. Es wird gleichfalls in Fläschchen mit je 250 Einheiten und mit je 20 Einheiten verabfolgt. Der Inhalt der ersteren Fläschchen soll in 40 ccm, der der letzteren in 5 ccm sterilisirten Wasser aufgelöst werden.

Neuerdings wird übrigens von den Höchster Farbwerken nur noch das flüssige Serum in den Handel gebracht.

Die Firma Merck (Darmstadt) bringt ein trockenes, nach der Angabe von Tizzoni hergestelltes Tetanusserum in den Handel, das nach einer Zusammenstellung von Köhler gleich gute Resultate ergibt, wie das Behring'sche Präparat, sofern es gleichfalls frühzeitig in grossen Dosen und in wiederholten Injektionen gegeben wird. 0,1 g des trockenen Serums entspricht 1 g des flüssigen und enthält 80000 Immunisirungseinheiten, d. h. 1 ccm des flüssigen Serums neutralisirt 80000 toxische Einheiten vollkommen; die toxische Einheit stellt nach der Tizzoni'schen Berechnung jene geringste Menge von filtrirter Tetanuskultur dar, welche fähig ist, 1 Kilo Kaninchen binnen 4—5 Tagen zu töten. Das Original-Fläschchen mit 5 g trockener Substanz enthält 4000000 I.-E und vermag infolgedessen beim

Mischungsversuch in vitro 4000 ccm Gift zu neutralisiren, wenn die toxische Einheit 0,001 ccm auf das Kilo Kaninchen beträgt, was bei dem Tizzoni'schen Testgift durchschnittlich der Fall ist.

Anwendung des Tetanusserums als Immunisirungsmittel.

Während das Diphtherieserum weit grössere Verbreitung bei der Behandlung der Diphtherie als für die prophylaktische Immunisirung gefunden hat, wird der Wert des Tetanusserums als Heilmittel nach neueren Erfahrungen weit übertroffen von seinem Wert als Schutzimpfungsmittel. Besonders Nocard verwarf die Verwendung dieses Serums zu therapeutischen Zwecken vollständig und empfahl dagegen dasselbe dringend für Schutzimpfungszwecke. Nocard hat in den Jahren 1895—1897 bei 2373 Pferden und 332 anderen grösseren Tieren die Immunisirung durchgeführt und kein Tier verloren. Ein einziges Pferd, das am 5. Tage nach einer Hufverletzung, also sehr spät, in Behandlung kam, erkrankte leicht an Tetanus, ohne zu sterben. Im selben Zeitraum und unter denselben Verhältnissen waren vorher 191 Tetanusfälle bei Pferden und 68 Fälle bei anderen Tieren vorgekommen. Die Immunisirung hat also ausserordentlich gute und sichere Resultate ergeben. Die hierzu nötigen Dosen sind gering und daher auch die Kosten niedrige.

Nocard empfiehlt diese Immunisirung zunächst vor chirurgischen Operationen bei Pferden und anderen Tieren, die unter ungünstigen aseptischen Verhältnissen ausgeführt werden müssen, dann nach allen Verletzungen, die gewöhnlich Tetanus im Gefolge haben. Auf letztere Fälle ist auch beim Menschen entschieden das Hauptgewicht zu legen. Da aber oft der Tetanus sich an Verletzungen anschliesst, welche gar nicht beachtet werden, so würde es sich wenigstens in Gegenden, wo der Tetanus sozusagen endemisch herrscht, wohl empfehlen, auch ohne diese Indikationen zu immunisiren.

Beim Menschen ist die passive Immunisirung unter Umständen von Bedeutung in solchen Fällen von Traumen, die durch ihren Sitz, ihre Natur und die Umstände, unter denen sie stattgefunden haben, besonders für die Entwickelung des Tetanus günstig sind (Quetschwunden und Wunden, die mit Erde, Staub, Dünger etc. in Berührung gekommen sind). Ferner wird die Schutzimpfung mit Serum dort, wo der Tetanus neonatorum heimisch ist, Nutzen bringen können.

Die Schutzdauer bei der passiven Immunisirung ist verhältnis-

mässig kurz, doch kommt es dabei auf die Abstammung des Serums an, wie Knorr zeigte. Antitoxin, das vom Pferde stammt, erhält sich im Pferdekörper Monate lang fast ohne jede Verminderung, während es aus dem Kaninchen- oder Meerschweinchenkörper sehr rasch verschwindet. Es ist dies offenbar von grosser Bedeutung für die Anwendung des Serums zum Schutze von Pferden gegen Tetanus, aber auch von allgemeiner Bedeutung für die passive Immunisirung.

Einen lange dauernden, aktiven Schutz erreichte Knorr bei Tetanus durch die kombinirte Methode, die wir im nächsten Kapitel besprechen werden. Er spritzte Pferden eine genau bekannte Antitoxinmenge ein und gleichzeitig eine gewisse Menge Gift. Es zeigte sich, dass ein ganz bestimmtes, bei Pferden gleichbleibendes Verhältnis zwischen Gift und Antitoxin besteht, bei dem eine bedeutende Neuproduktion des Antitoxins mittelst einer einzigen Gifteinspritzung stark angeregt wird. Man kann demnach mit zwei Injektionen einen aktiven, also dauernden Schutz erreichen.

Pest.

Die ersten Immunisirungsversuche wurden von Yersin, Calmette und Borrel an Kaninchen gemacht, denen durch einstündiges Erhitzen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder intraperitoneal injizirt wurden. Nach der 3—4mal in Pausen von 14 Tagen wiederholten Impfung hatte das Blutserum der Kaninchen schon in der Dosis von 3 ccm die Wirkung, andere Kaninchen gegen eine Impfung mit virulenten Pestbacillen zu schützen, selbst wenn man die Serumbehandlung erst 12 Stunden nach der Infektion einleitete. Durch diese Versuche ermutigt, ging Yersin zur Herstellung des Serums im grossen an Pferden über. Den Tieren werden lebende, frische Agarpestkulturen in langsam steigenden Dosen in die Venen gespritzt. Nach jeder Injektion tritt eine ziemlich heftige Reaktion mit hohem Fieber (40—41,5 C.) ein und man muss mit der neuen Einspritzung warten, bis sich die Tiere von der vorhergehenden wieder vollständig erholt haben. Bei den später erfolgten Impfungen werden diese Reaktionen immer leichter und kürzer, doch magern die Pferde im Verlauf des Immunisirungsprozesses stark ab. Man kann übrigens statt der lebenden Kulturen nach den Erfahrungen von Roux und Wladimiroff auch durch Erhitzen abgetötete Pestbacillen zur Impfung benützen, wodurch das Verfahren grössere

Einfachheit und Gefahrlosigkeit sowohl für die Tiere, wie für die Umgebung erhält. Der Verlauf der Reaktionen ist im grossen und ganzen dabei derselbe, wie bei der Verwendung lebender Keime.

Den so immunisirten Pferden wird 3 Wochen nach der letzten Einspritzung Blut entnommen und das daraus abgeschiedene Blutserum auf seine Wirksamkeit bei Mäusen geprüft. Präventiv gegeben schützte das erste im Institut Pasteur in Paris hergestellte Serum in einer Menge von $^1/_{10}$ ccm Mäuse gegen eine 24 Stunden später einverleibte sicher tötliche Dosis von Pest. Auf diese Weise wird der Wirkungswert des Pestserums im Pasteur'schen Institut bestimmt. Man spritzt Mäusen abgestufte Mengen Serum ein und infizirt sie nach 24 Stunden mit Pestbacillen. Die niedrigste Serum-Dosis, bei der die Mäuse überleben, stellt den Titer des Serums dar. Derselbe schwankt bei dem Pariser-Serum um $^1/_{10}$ ccm herum. Wurden aber die Tiere zuerst infizirt und 12 Stunden nachher das Serum gegeben, so bedurfte es 1—$1\,^1/_2$ ccm desselben, um die Tiere zu retten. Das Serum zeigte demnach eine deutliche, aber sehr geringe Heilwirkung bei Mäusen. Spätere im Pasteur'schen Institut hergestellte Sera waren beträchtlich wirksamer und hatten in Mengen von $^1/_{20}$ ccm prophylaktische und in Mengen von $^1/_4$ ccm 12 Stunden nach der Infektion kurative Wirkung.

Yersin machte mit seinem auf diese Weise selbst hergestellten Pestserum bei der Epidemie in Indien im Jahre 1897 Schutzimpfungen im grossen bei Personen, die mitten in einem Pestherd lebten, und hat anscheinend dabei günstige Resultate erzielt. Im ganzen erkrankten von über 500 Geimpften nur 5, von denen 2 starben, und zwar brach die Pest in 3 Fällen aus am 12., 20. und 42. Tage nach der Injektion, was mit unseren Kenntnissen über die Schutzdauer der passiven Seruminimunisirung gut übereinstimmt und zeigt, dass die Impfung alle 10—15 Tage wiederholt werden muss. Bei den beiden anderen Fällen trat die Erkrankung so bald nach der Injektion auf, dass man annehmen musste, dass die Betreffenden sich bereits im Inkubationsstadium befunden hatten und dass die eingespritzten Dosen (5 und 10 ccm) Serum zu schwach waren, um den Ausbruch der Krankheit aufzuhalten. Nach Mitteilungen von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor. In einem Dorfe, wo die Krankheit immer Opfer forderte, hatten sich $^2/_3$ der männlichen Bevölkerung impfen lassen,

von denen kein einziger erkrankte, während unter den nicht Geimpften zahlreiche Fälle beobachtet wurden. Allerdings ist in diesen Statistiken über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, sodass diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben.

Tierversuche, welche insbesondere von der deutschen Pestkommission über den Immunisirungswert des Yersin'schen Pestserums angestellt wurden, ergaben teilweise günstige Resultate. Affen, welche mit 10 ccm eines Mäusen gegenüber stark wirksamen Serums ($^1/_{20}$ ccm) vorbehandelt waren, ertrugen die subkutane Injektion einer mehrfach tötlichen Dosis, ohne zu erkranken. Auch 5 und 3 ccm schützten noch vollkommen, 1 ccm genügte dagegen nicht mehr, denn die mit dieser geringen Dosis behandelten Tiere starben eben so schnell wie das nicht behandelte Kontrolltier. Dagegen liess sich eine sehr empfängliche andere Affenart, der graue Affe, selbst durch Vorbehandlung mit 10 ccm Serum nicht schützen, sodass also Schlüsse auf den Menschen nicht ohne weiteres gezogen werden dürfen.

Im Gegensatz zu der aktiven Immunisirung mit abgetöteten Kulturen tritt der Impfschutz bei der Serumiujektion sehr rasch ein, ist aber dafür auch nur von kurzer Dauer und ging bei den Tierversuchen nicht über 10—12 Tage hinaus.

Der Wert dieser Immunisirungsmethode ist noch nicht mit Sicherheit zu beurteilen. Unter Umständen kann das Pestserum von Bedeutung werden, wenn es sich um sofortige möglichst rasche Immunisirung handelt; in solchen Fällen ist die aktive Immunisirung, bei der bis zum Eintritt des Impfschutzes immer Zeit vergeht, nicht verwendbar. Eventuell müsste man die aktive und passive Immunisirungsart dadurch kombiniren, dass man die abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt einspritzt. Jedenfalls ist aber die aktive der passiven Immunisirung in Betreff auf die Stärke und namentlich auch auf die Dauer des Impfschutzes weit überlegen.

Einen länger dauernden Schutz erhält man nach Beinarowitsch bei Mäusen mit der kombinirten Einspritzung von Serum und 12 Stunden darauf von virulenten Pestkulturen. Am günstigsten ist eine Serumdosis, bei der die Tiere nach der Infektion leicht erkranken. Der so erzielte Impfschutz dauert angeblich 4—6 Wochen.

Cholera.

Behring und Ransom, sowie Roux und Taurelli-Salimbeni stellten aus hochvirulenten Cholerakulturen ein lösliches, von den lebenden Vibrionen secernirtes Gift dar. $^1/_4$ ccm eines solchen Giftes soll Meerschweinchen von 300 g in 18 Stunden unter den charakteristischen Erscheinungen der Cholerainfektion töten. Versuche, mit diesem Choleratoxin Tiere, insbesondere Pferde, zu immunisiren, waren von Erfolg begleitet und es gelang nach 6monatlicher Vorbehandlung von Pferden ein Serum zu gewinnen, das in der Menge von 1 ccm die 4fache tötliche Giftdosis bei gleichzeitiger Injektion neutralisirte. Dieses antitoxische Choleraserum schützte aber nach den Angaben der Verff. nicht nur gegen das Choleratoxin, sondern auch gegen die Infektion mit lebenden Vibrionen und sogar gegen die stomachale Infektion, während das Pfeiffer'sche antibakterielle Serum trotz ausserordentlicher bakteriolytischer Wirkung das lösliche Gift nicht im geringsten beeinflusste. Die Erklärung für diese letztere Thatsache ist nach Roux darin zu suchen, dass bei der aktiven Immunisirung mit lebenden oder abgetöteten Bakterien die Toxine nicht in Freiheit treten können, sondern sofort mit den Bakterienzellen von den Phagocyten aufgenommen, also unschädlich gemacht werden, der Tierkörper also überhaupt nicht in die Lage kommt, Antitoxine produziren zu müssen. Praktische Versuche mit diesem Choleraserum am Menschen sind bis jetzt nicht angestellt worden.

Die seither besprochenen Serumarten wirken in der Hauptsache antitoxisch, d. h. sie übertragen die die Toxine neutralisirenden Antitoxine auf den geimpften Organismus. Auch das Pestserum wirkt nach Roux antitoxisch, auf welchem Wege es auch hergestellt sein mag, nur ist der Grad der Antitoxinwirkung je nach der Darstellungsart verschieden. So soll ein Serum, das durch intravenöse Injektion lebender Bacillen gewonnen wird, viel mehr Antitoxingehalt als ein mit toten Bacillen hergestelltes haben. Ebenso wirkt das mit dem löslichen Choleragift hergestellte Serum antitoxisch.

Eine zweite Art von passiver Immunität hat man versucht durch Übertragung eines mit spezifisch baktericiden Schutzstoffen hochbeladenen Serums (z. B. Cholera- und Typhusserums) herzustellen. Die baktericiden Sera lassen sich verhältnismässig leichter

herstellen, als die antitoxischen. Wie wir gesehen haben, genügt schon z. B. bei der Cholera eine einmalige Injektion von lebenden oder abgetöteten Cholerakulturen, um ein Serum mit reichlich bakteriolytischen Substanzen zu erhalten. Diese Sera wirken nur auf die lebenden Bakterien selbst, indem sie dieselben im Organismus abtöten, dagegen nicht auf die nach R. Pfeiffer in den abgetöteten Bakterien noch enthaltenen Gifte. Für eine praktische Verwertung sind jedoch die erforderlichen Konzentrationen des Serums noch nicht erzielt, und es wird noch der Auswahl geeigneterer Versuchstiere und modifizirter Methoden bedürfen, wenn überhaupt eine solche möglich ist. Zur Zeit ist jedenfalls die aktive Immunisirung besonders mit abgetöteten Kulturen, wenigstens bei Cholera, Typhus und Pest, eine weit brauchbarere Methode.

In der Praxis sind eine Reihe von passiven Immunisirungen mit baktericid wirkendem Serum versucht worden.

Brustseuche der Pferde.

Die Brustseuche der Pferde gehört zu denjenigen Infektionskrankheiten, deren einmaliges Überstehen vor einer zweiten Erkrankung schützt. Hell kam deshalb auf den Gedanken die wahrscheinlich bakterientötenden Eigenschaften des Blutserums zur Bekämpfung der Brustseuche der Pferde praktisch zu erproben. Da eine künstliche Immunisirung gegen die Brustseuche nach unseren jetzigen Kenntnissen noch nicht möglich ist, so bediente er sich des Blutserums solcher Pferde, welche vor kürzerer oder längerer Zeit (2 Monate bis 4 Jahre) die Brustseuche durchgemacht, welche also eine natürliche Immunität erlangt hatten.

Unter antiseptischen Kautelen wurden den Pferden mittelst Aderlass grössere Mengen Blut entnommen und in hohen Glascylindern aufgefangen. Das ausgeschiedene Blutserum wurde dann den Impflingen in einmaligen Dosen von 40, ausnahmsweise 80 g subkutan injizirt. Die meisten Pferde erhielten im Verlaufe von ca. 3 Wochen im ganzen 200—240 g. Die Versuche wurden bei den Pferden eines Husarenregiments ausgeführt, unter welchen kurz vorher die Brustseuche zum Ausbruch gekommen war. Es wurden im ganzen 44 Pferde mit Blutserum behandelt; unter diesen fanden sich 3 Tiere, welche seit dem 3., 4. und 8. Tage brustseuchekrank waren und einmal je 40 g Blutserum erhielten. Bei diesen

3 Pferden gestaltete sich der Verlauf in jedem Falle günstig. Bei den gesunden Pferden trat nach den beiden ersten Impfungen, welche mit Blut von den vor längerer Zeit durchseuchten Pferden gemacht wurden, keine Reaktion ein; bei der 3. und 4. Impfung aber, als Blutserum von den erst 2 Monaten durchseuchten Pferden zur Verwendung kam, stellte sich geringgradiges, nur kurze Zeit andauerndes Fieber ein, welches bei noch späteren Impfungen gänzlich ausblieb. Bei keiner der Eskadrons des Regiments kamen nach Beginn der Impfungen wieder Brustseuchefälle vor. Nach den Veröffentlichungen Hell's sind von einer Anzahl anderer Tierärzte die Brustseucheimpfungen mit teilweise gutem Erfolg angewandt worden (Wittig, Toepper, Ebertz u. a.), doch zeigte sich, dass der Schutz nicht von langer Dauer ist und desshalb, sowie wegen der ziemlich unsicheren Wirkung wurden die Impfungen in neuerer Zeit nicht mehr viel angewendet.

Rauschbrand.

Kitt hatte schon im Jahre 1893 gezeigt, dass es gelingt, Schafe, die erst mit abgeschwächtem und dann wiederholt mit vollvirulenten Rauschbrandvirus geimpft waren, zu immunisiren und von demselben ein Serum zu gewinnen, das im stande ist, andere Schafe gleichfalls dagegen immun zu machen. Meerschweinchen dagegen, die auch für Rauschbrand sehr empfindlich sind, gelang es nicht zu immunisiren, was sehr auffallend ist. Das Schaf ist nämlich viel empfänglicher als das Meerschweinchen. Nach Sobernheim, der bei der Milzbrandimmunisirung ein ähnliches Verhalten beobachtet hat, ist dies wohl damit zu erklären, dass auch bei der passiven Immunisirung eine gewisse Reaktion des Tierkörpers zu stande kommt, indem sich Schutzstoffe bilden, dass aber die Fähigkeit, solche Schutzstoffe zu erzeugen, bei den einzelnen Arten verschieden ist.

Später machte Kitt Versuche an Kühen, Pferden, Schafen und Ziegen. Wurden diese Tiere wiederholt intravenös und subkutan mit Rauschbrand geimpft, so wurde ein Serum gewonnen, das Schafe gegen eine mehrfache tötliche subkutane Dosis von Rauschbrandfleischsaft schützte. Auch gewisse heilende Wirkungen scheint das Serum zu bewirken. Eine Ziege, welche bei den Versuchen einen schweren akuten Impfrauschbrand erwarb, erholte sich durch Seruminjektionen innerhalb einer Woche: bereits 4 Stunden nach der In-

jektion von 15 ccm ging die Temperatur bedeutend zurück.

In der Praxis dürfte sich das Serum nach Kitt zunächst nur für prophylaktische Zwecke eignen. Ferner kann die Gefahr des Impfrauschbrandes durch vorherige oder gleichzeitige Serumbehandlung bedeutend abgeschwächt werden.

Schweineseuchen.

Das von Perroncito-Bruschettini hergestellte und in den Handel gebrachte Schutzmittel gegen Schweineseuche verleiht nach allgemeinem Urteil keine Immunität bei Schweinen. Nachuntersuchungen ergaben, dass dieser Schutzimpfstoff, dessen Herstellungsweise von Perroncito nicht näher mitgeteilt wurde, ein Gemisch von Blut und Äther darstellt und wahrscheinlich als ein Serumpräparat aufzufassen ist. Von anderer Seite wurden dagegen in der Flüssigkeit Bakterien nachgewiesen, die viel Ähnlichkeit mit denen der Schweineseuche darboten. Mehrere mit dem Impfstoff geimpfte Mäuse gingen an typischer Schweineseuche zu Grunde. Die überlebenden Mäuse zeigten nicht die geringste Immunität. Voges gelang es trotz vieler Bemühungen nicht, mit unseren heutigen Methoden eine echte Bakterieuimmunität bei den verschiedenen Erkrankungen durch die Bakterien der haemorrhagischen Septikaemie herbeizuführen und er hält daher eine Bekämpfung dieser Krankheiten durch Schutzserum für aussichtslos.

Dagegen berichtet Schreiber über ein von ihm hergestelltes Serum gegen Schweineseuche und Schweinepest, von dem 0.01 ccm genügte, eine 15 g schwere Maus vor der gleichzeitigen Infektion mit hochvirulenten Kulturen zu schützen. In der Praxis hat sich dasselbe angeblich gut bewährt.

Auch gegen Geflügelcholera immunisirte Schreiber Tiere, deren Serum dann eine deutliche Schutzkraft zeigte. Durch subkutane Injektion von 0,5 ccm dieses Serums konnten Tauben gegen eine sicher tödliche Infektion mit Hühnercholerabacillen geschützt werden. Interessant ist, dass das Serum von Tieren, die gegen Schweineseuche immunisirt waren, auch gegen Geflügelcholera sich geschützt erwiesen, dagegen besass umgekehrt das Serum hühnercholeraimmuner Tiere gegenüber der Schweineseuche nur ungenügende Schutzkraft. S. hofft aber, ein einziges Serum gegen alle Krankheiten der Septikaemia haemorhagica-Gruppe herzustellen.

Vaccine.

Eine Reihe früherer Forscher (Landmann, Beumer und Peiper u. a.) konnten keine deutlichen Schutzstoffe im Blute von vaccinirten Tieren und Menschen nachweisen und Rembold konnte selbst durch Vorbehandlung mit steigenden Mengen Vaccine bei Ziegen nur Spuren derselben feststellen. Dagegen fanden andere Forscher, wie Sternberg und besonders Béclère, Chambon et Ménard, dass ein einem vaccinirten Kalbe entnommenes Serum, einem nicht vaccinirten Tiere unter die Haut gespritzt, sehr rasch eine immunisirende Wirkung (passive Immunität) erkennen lässt. Das Serum vaccinisirter Kälber enthält also Immunstoffe, welche vielleicht schon in vitro auf das Vaccine-Virus wirken. Zur Klärung dieser Frage schlugen die erwähnten Forscher folgenden Weg ein: sie vermischten in einem Glase den das vaccinale Virus enthaltenden Impfstoff (Vaccine vom Kalbe) mit dem immunisirenden Serum, und gleichzeitig in einem anderen Glase denselben Impfstoff mit Serum nicht vaccinisirter Tiere; nach 48 Stunden wurde der Impfstoff möglichst für sich aus den beiden Gemischen abgeschieden und mittelst Schnittmethode auf je eine Hinterhälfte eines und desselben Kalbes verimpft. Während sich auf derjenigen Hinterhälfte, welche mit dem Impfstoff der Immunserum-Mischung geimpft war, keine oder nur verkümmerte Bläschen entwickelten, zeigten die Impfschnitte der anderen Hinterhälfte schön ausgebildete Pusteln. Auf diese Weise liess sich auch zeigen, dass das Serum von Menschen, die geimpft, wiedergeimpft waren oder die Pocken überstanden hatten, immunisirende (antivirulente) Wirkung besass.

Das Serum beginnt seine antivirulente Eigenschaft etwa vom 6.—8. Tage nach der Vaccination an zu erlangen; vom 9.—14. Tage ab ist dieselbe deutlich wahrnehmbar. Bei den einzelnen Tierspecies ist der Zeitpunkt, von welchem an die Wirksamkeit des Blutserums deutlich in die Erscheinung tritt, übrigens verschieden; beim Menschen und Pferde scheint das Serum etwas später als beim Kalbe die Höhe der Wirksamkeit zu erreichen. Die Entwickelung der Pocken hat, wenigstens beim Kalbe, ihren Höhepunkt schon überschritten, ehe die Entstehung der antivirulenten Eigenschaft des Serums sich deutlich manifestirt. Es liess sich nachweisen, dass die unter den Krusten der Impfpocken beim Kalbe austretende

Lymphe ihre Virulenz zu derselben Zeit verliert, in der die antivirulente Eigenschaft des Blutes wahrnehmbar wird.

Die Vaccination macht das Serum antivirulent, unabhängig von der Art der Einverleibung des Vaccine-Virus (subepidermoidal, subkutan, intravenös), und unabhängig davon, ob die vaccinale Infektion von einem Hautausschlag begleitet ist oder nicht. Das Serum von Variolakranken übt auf das Vaccinegift eine antivirulente Wirkung ebenso aus, wie das Serum der mit Vaccine Geimpften; dasselbe gilt von den variolisirten Tieren; es bleibt sich dabei gleich, auf welchem Wege das Variolagift einverleibt ist, und ob die Einverleibung von einem Exanthem gefolgt war oder nicht.

Die Immunitätsperiode, welche einer Vaccine- oder Variola-Infektion folgt, ist von sehr verschiedener Dauer bei den verschiedenen Tierarten: sie setzt sich zusammen aus zwei Phasen, einer ersten, in welcher das Blut seine antivirulenten Eigenschaften bewahrt, und aus einer zweiten Phase, wo das Blut zwar keine antivirulenten Eigenschaften mehr zeigt, die Haut jedoch noch gegen eine neue Impfung widerstandsfähig ist. In der ersten Phase kann die antivirulente Substanz durch die Placenta hindurch und in das Blut des Foetus übergehen. Darauf beruht nach den erwähnten Autoren die Thatsache, dass Kinder von Müttern, die während der Gravidität Variola überstanden haben, immun gegen die Impfung sind. Im Urin ist die antivirulente Substanz nicht nachweisbar.

Beim Menschen hält die Immunität am längsten an, obgleich ihre Dauer bei den einzelnen Individuen sehr wechselt; man kann das Vorhandensein der Immun-Substanz in Ausnahmefällen 25, ja selbst 50 Jahre nach der vaccinalen oder Variola-Infektion nachweisen. Bei gewissen revaccinirten Individuen hielt sich diese Substanz nur wenige Monate, ja nur wenige Wochen oder gar nur einige Tage.

Ob das Serum direkt zerstörend gegenüber dem infektiösen Agens der Lymphe wirkt oder nur als Stimulans auf die Körperzellen, lassen die Verfasser unentschieden. Schon wenige Minuten dauernde Berührung des Impfstoffes mit dem wirksamen Serum machte ihn ebenso unwirksam, wie 48 Stunden langer Kontakt.

Das antivirulente Serum hat eine sehr beständige Zusammensetzung, ist sehr widerstandsfähig gegen Licht, Wärme und selbst gegen Fäulnis; es wird durch 30 Minuten lange Einwirkung von

100° C. nicht sehr angegriffen, und wird selbst durch 125° nicht völlig zerstört. Das Serum geht durch Porzellanfilter, aber dialysirt nicht und ist durch Alkohol fällbar. Die antivirulente Substanz hat demnach Eigenschaften, die sie den antitoxischen Stoffen in Diphtherie- und Tetanusserum an die Seite stellen.

Die Produktion der antivirulenten Substanz im Verlauf der vaccinalen oder variolösen Infektion, und ihr Erscheinen im Blute stellen nach der Ansicht der erwähnten französischen Autoren eine Abwehrreaktion des Organismus dar, eng verbunden mit dem Stillstand des Krankheitsprozesses und mit der Entwicklung der Immunität.

Durch diese Untersuchungsergebnisse erscheint die Aussicht eröffnet, nunmehr auf experimentellem Wege sicherere Grundlagen für die Beurteilung der Dauer des Impfschutzes zu gewinnen, als dies bisher mittelst der statistischen Forschung möglich war.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisirung.

Bei verschiedenen Tierkrankheiten (Schweinerotlauf, Maul- und Klauenseuche, Rinderpest, Milzbrand) wurde eine Kombination der aktiven und passiven Immunisirung versucht und es wurden damit besonders bei den drei ersten Krankheiten günstige praktische Resultate erzielt. Das Verfahren besteht darin, dass man gleichzeitig oder innerhalb kurzer Zeit aufeinanderfolgende Impfungen mit Immunserum und virulentem Infektionsstoff macht. Es tritt dadurch ein deutlicher Impfschutz ein, der mit den Vorzügen der passiven auch die der aktiven Immunisirung in wünschenswertem Masse vereinigt.

Schweinerotlauf.

Die ersten Versuche einer Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf mittelst Serum wurde von Emmerich und seinen Mitarbeitern gemacht. Im Gegensatz zu Metschnikoff, der die Rotlaufimmunität in einer Vernichtung der Rotlaufbacillen durch die Phagocyten sah, stellte Emmerich bereits im Jahre 1886 die Ansicht auf, dass ein im Blute kreisender Stoff, eine chemische gelöste Substanz („bactericide Antikörper"), welche für den Körper unschädlich sei, die Vernichtung der Rotlaufkeime bedinge. In einer späteren Arbeit stellte dann E. fest, dass die subkutane oder intravenöse Injektion

von Gewebesaft oder Blut immunisirter Tiere bei gesunden Mäusen oder Kaninchen Immunität gegen den Rotlauf hervorrief.

Hierauf machte Emmerich in Verbindung mit Tsuboi seine ersten Versuche über Immunisirung von Schweinen gegen Rotlauf. Ein Schwein wurde durch wiederholte Injektionen immer grösserer Mengen von Rotlaufbacillenkulturen immunisirt und von dem geschlachteten Tier der grösste Teil des Blutes, des Muskel- und Organsaftes durch Auspressen entnommen. Das Serum, sowie der filtrirte Gewebssaft wurde mit Alkohol versetzt, das ausgefallene Eiweiss rasch abfiltrirt, ausgepresst und mit Glycerin verrieben. Die Injektionen dieser Flüssigkeit riefen bei Mäusen und Kaninchen vollkommene Immunität hervor, dagegen waren die Versuche bei Schweinen nicht einwandsfrei, da offenbar sowohl die Impflinge als die Kontrolltiere natürlich immun waren.

Auf diese Weise war es also gelungen, mit dem Serum von immunisirten Tieren Schutzimpfung gegen Rotlauf wenigstens bei kleineren Versuchstieren hervorzurufen. Wie wir aber gesehen haben, ist dieser passive Schutz nur von kurzer Dauer; soll eine länger dauernde Immunität, wie es für die Praxis nötig ist, erzielt werden, so muss eine aktive Immunisirung angestrebt werden. Hierzu braucht es einer Reaktion des Organismus, die mit Hilfe der Rotlaufbacillen ausgelöst werden kann. Es lag daher nahe, auf die Seruminjektion einige Tage später eine Infektion mit Rotlaufkulturen folgen zu lassen. Die durch die Serumeinspritzung bedingte passive Immunität verhindert eine zu heftige und gefährliche Einwirkung der Rotlaufbacillen, sodass diese nur eine vorübergehende, fieberhafte Reaktion des Organismus herbeiführen, wodurch eine aktive, lange Zeit andauernde Immunität bedingt wird.

Auf dieser sehr zweckmässigen Kombination von aktiver und passiver Immunisirung beruht das Schutzimpfungsverfahren von Lorenz, welches im Laufe der Jahre verschiedene Abänderungen durch Lorenz selbst erfahren hat. Zur Zeit wird dasselbe in folgender Weise ausgeführt. Zunächst werden Schweine oder neuerdings Pferde durch Behandlung mit Rotlaufkulturen hoch immunisirt. Das von diesen Tieren gewonnene Serum, das durch Zusatz von konservirenden Mitteln haltbar gemacht wird, stellt das Rotlaufschutzserum dar. Das Serumpräparat ist so hergestellt, dass es stets eine nahezu konstante immunisirende Wirksamkeit besitzt.

Dieselbe wird von Lorenz dadurch bestimmt, dass 0,015 g des Präparates einer 15 g schweren grauen Hausmaus injizirt gerade genügen, um diese die gleichzeitige Infektion mit 0,01 g einer 10 Tage lang bei Zimmertemperatur (18—20° C) in Nährbouillon gewachsenen Backsteinblatternkultur (aus einer älteren Nährgelatinekultur in die Bouillon übertragen) überstehen zu lassen.

Bei der Schutzimpfung injizirt man zunächst eine bestimmte Menge eines Schutzserums subkutan und zwar beträgt die Dosis für je 10 kg Lebendgewicht durchschnittlich 1 ccm, bei grösseren Tieren etwas weniger. 3—5 Tage nach der Seruminjektion wird die Kulturinjektion vorgenommen und zwar beträgt die Dosis je nach dem Lebendgewicht 0,25—1 ccm. Durch diese Seruminjektion und einmalige Kulturinjektion wird ein Impfschutz von etwa 5 Monaten erreicht. Es genügt dies in der Regel bei Schweinen, die bestimmt sind, innerhalb dieser Zeit als Schlachtware zu dienen. Will man längeren Impfschutz, z. B. bei Schweinen, die zur Zucht bestimmt sind, so verabfolgt man nach etwa 12—15 Tagen noch eine weitere Injektion von 0,5—2 ccm lebender Rotlaufkultur. Hierdurch wird ein Impfschutz von mindestens einem Jahr erreicht. Um diesen noch zu verlängern, genügt eine jedes Jahr, etwa im Frühjahr zu wiederholende Kulturinjektion von 1—2 ccm Kultur.

Voges und Schütz, welche die Methode kritisch nachprüften, fanden, dass um die Zeit der zweiten Injektion noch grosse Mengen von lebenden Schweinerotlaufbacillen nachweisbar waren und hielten es daher für zweckmässiger, wenn man durch die zweite Impfung einen höheren Grad von Immunität erreichen will, diese erst später, etwa 3—4 Wochen nach der ersten Kultureinspritzung zu machen.

Dass bei der Lorenz'schen Methode ein deutlicher Schutz zu stande kommt, beweisen ausser den positiven Ergebnissen der Untersuchungen von Voges und Schütz die übereinstimmend günstigen Resultate der Praxis. Von 4540 im Jahre 1896 in Deutschland geimpften Schweinen verendeten nur 2 Stück 7 Monate nach der Impfung. In Württemberg erlag von 1487 nach der Lorenz'schen Methode geimpften Schweinen kein einziges der Seuche, trotzdem letztere fast überall in den betreffenden Gemeinden geherrscht hat. Besonderen Wert zeigt das Verfahren in Schweinebeständen, die bereits vom Rotlauf befallen waren. Nach Voges und Schütz

eignet sich das Verfahren besonders für feinere Schweinerassen, während für gröbere die Pasteur'sche Methode vorzuziehen ist.

Auch bei der Lorenz'schen Impfungsmethode ist die Gefahr einer Verschleppung von Rotlaufbacillen durch die Impfung und die geimpften Tiere vorhanden, da lebende Kulturen verwendet werden. Im Blute der geimpften Tiere lassen sich tagelang grosse Mengen von lebenden Rotlaufbacillen nachweisen und bei solchen Tieren genügt die kleinste Schrunde, um Rotlaufkeime in die Aussenwelt gelangen zu lassen, wo sie sich nicht nur rasch vermehren, sondern auch ihre Virulenz erhöhen können. Allerdings ist in der Praxis über derartige direkte oder indirekte Schädigungen bis jetzt nichts bekannt geworden. Jedenfalls empfiehlt sich das Verfahren als das zur Zeit sicherste in allen Fällen, wo Schweine bereits in einem Bestande am Rotlauf erkrankt sind, oder aber in Gegenden, wo alljährlich Fälle von Rotlauf unter den Schweinen vorkommen. Leider ist, wie schon erwähnt, die ungefährlichere Impfung mit abgetöteten Kulturen erfolglos.

Neuerdings stellte Schütz gleichfalls ein Serum her, das noch stärker wirksam sein soll, als das Lorenz'sche; es hat den baktericiden Titer von mindestens 0,01, d. h. spritzt man einer Maus diese Menge Serum ein, so erkrankt sie bei der Infektion mit der tötlichen Rotlaufmenge nicht mehr. Die diesem Serum innewohnende baktericide Kraft hält Schütz für so stark, dass die bei der Schweineimpfung injizirten Rotlaufbacillen nur in den ersten Tagen im Blute vorhanden und später nicht mehr nachweisbar sind. Ausserdem hat das Serum eine nicht unbedeutende Heilkraft. Dieses Serum wird gleichfalls von Pferden gewonnen und von den Höchster Farbwerken unter den Namen „Susserin" in den Handel gebracht; sein Wirkungswert wird vor der Freigabe in den Handel im staatlichen Institut für experimentelle Therapie kontrollirt.

Maul- und Klauenseuche.

Eingehende Untersuchungen über die Immunisirung bei Maul- und Klauenseuche wurde von Loeffler und Frosch gemacht. Es zeigte sich, dass der hauptsächlich in der Lymphe aus den Blasen enthaltene Infektionsstoff ein korpuskuläres, aber so kleines Wesen ist, dass dasselbe auch durch die engsten Bakterienfilter hindurchgeht und dass es mit unseren modernen Instrumenten nicht mehr

sichtbar ist. Das Blut maul- und klauenseuchekranker Tiere, die auf der Höhe der Krankheit stehen und stark ausgebildete Blasen besitzen, ist nicht infektiös.

Da die Erfahrung und Versuche gelehrt hatten, dass durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität eintritt, so wurden eine Reihe von Versuchen über künstliche Immunisirung angestellt. Dieselbe gelingt auf verschiedene Weise:

1) durch intravenöse Impfung mit Lymphe, welche durch 12-stündiges Erwärmen auf 37° unwirksam gemacht war;

2) durch Impfung mit lange Zeit im Eisschrank konservirter gleichfalls unwirksam gewordener Lymphe;

3) durch intravenöse Impfung mit einem Gemisch von wirksamer Lymphe und Serum natürlich immuner oder künstlich immunisirter Rinder;

4) durch ein solches Serum allein (passive Immunisirung).

Bei der ersten Methode, welche eine aktive Immunisirung mit stark abgeschwächtem Infektionsstoff darstellt, erwies sich zwar bei der 3 Wochen nach der Schutzimpfung vorgenommenen Infektion mit virulenter Lymphe ein Teil der Tiere als immun, doch waren die Resultate wenig befriedigend, offenbar deshalb, da die Lymphe in verschiedenen Seuchengängen verschieden virulent ist.

Das zweite gleichfalls aktive Immunisirungsverfahren ergab insofern ein günstiges Resultat, als sämtliche 3 Wochen nach dieser Schutzimpfung mit hochvirulenter Lymphe nachgeimpften Tiere sich als immun erwiesen, doch konnten keine ausgedehnten Erfahrungen über die Dauer dieser künstlichen Immunität gemacht werden; nach einigen Versuchen scheint sie monatelang zu bestehen.

Eingehende Versuche wurden mit der dritten kombinirten Methode der Einspritzung eines Lymphe-Immunblutgemisches gemacht. Wenn virulente Lymphe in Mengen von $^1/_{50}$—$^1/_{40}$ ccm mit 1—10 ccm defibrinirten Blutes oder Blutserums von natürlich durchseuchten Tieren gemischt wurde und Versuchstieren in die Blutbahn gespritzt wurde, so erkrankten diese nicht augenfällig und erwiesen sich bei der 3 Wochen später vorgenommenen Kontrollimpfung grösstenteils immun. Es zeigte sich aber, dass wiederholt Erkrankungen infolge der Schutzimpfung eintreten, und zwar namentlich dann, wenn die Serum-Lymphemischung unmittelbar nach ihrer Herstellung eingespritzt wurde.

Als Ursache hierfür wurde wieder die Verschiedenheit der Virulenz der benützten Lymphe erkannt. Es zeigte sich, dass die Virulenz der Lymphe in den verschiedenen Seuchengängen eine verschiedene ist und dass namentlich, wenn die Lymphe von Tier zu Tier derselben Species im Laboratorium fortgezüchtet wird, bald schneller bald langsamer eine Abnahme der Virulenz eintritt. Dagegen bleibt die Virulenz erhalten, wenn man abwechselnd von Kalb auf Schwein und von Schwein auf Kalb die Übertragung vornimmt.

Fernerhin versuchten Loeffler, Frosch und Uhlenhuth die Wirkung des Immunblutes künstlich so zu steigern, dass auch die stärkste Lymphe mit demselben vermischt, bei der Einspritzung unwirksam wird. Zu diesem Zwecke wurde, ähnlich wie bei der Immunisirung bei anderen Krankheiten, grosse Dosen von Lymphe, 10, 20 und 30 ccm Tieren injizirt, und das von diesen so vorbehandelten Tieren gewonnene Serum war nun im stande, auch hochvirulente Lymphe mit Sicherheit unschädlich zu machen.

Ein Gemisch von solchem Serum und Lymphe wurde unter dem Namen „Seraphthin" von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Zu Schutzimpfungszwecken bei Rindern und Schweinen werden je nach dem Gewicht 10—20 ccm des Impfstoffes intravenös injizirt. Der Schutz soll etwa 3 Monate, wahrscheinlich noch länger dauern. Versuche im grossen mit diesem Präparat ergaben anfangs günstige Resultate, bald aber kamen Erkrankungen der Tiere nach der Impfung vor, wesshalb die Ausgabe des Präparats sistirt wurde. Die Ursache lag wiederum in der verschiedenen Virulenz der Lymphe. Die aus einem frischen Seucheausbruch stammende Lymphe war von so hervorragender Virulenz gewesen, dass selbst das hochwirksame Serum ihre krankmachende Wirkung nicht aufzuheben vermocht hatte. Nach vielen Versuchen gelang es einen feststehenden Massstab für die Virulenz der Lymphe zu gewinnen und zwar in dem Ferkel. Dasselbe geht nämlich meist nach Einspritzung von $^1/_{10}$ ccm Lymphe an Intoxikation in 26 Stunden zu Grunde. Wie erheblich die Schwankung der Virulenz aber sein kann, geht daraus hervor, dass von manchen Lymphsorten $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ ccm Ferkel tötete, während andere Lymphsorten wieder weit weniger virulent waren. Die Dosis Lymphe, die im stande ist, ein Tier zu töten, ist der Massstab für die Virulenz der Lymphe. Mit Hilfe dieses Massstabes kann man nun sofort den Wert eines Serums

bestimmen. Man mischt die tötliche Dosis z. B. $^1/_{10}$ ccm Lymphe mit verschiedenen Mengen Serums, vielleicht 0,1. 0,2. 0,3. 0,5 — 1 ccm und spritzt dann jedes Gemisch einem Tiere ein. Nach einem bestimmten Serumzusatze wird das Tier nicht mehr sterben, wohl aber noch erkranken, bei einer noch höheren Dosis Serum bietet das Tier auch nicht die geringste Erscheinung einer Erkrankung mehr dar. Diese Dosis ist also im stande, die tötliche Menge Lymphe zu neutralisiren und damit ist der Wert des Serums bestimmt.

Die schützende Wirkung des Serums ist bei getrennter Einspritzung von Serum und Lymphe eine sehr viel geringere als wenn Serum und Lymphe gemischt injizirt wird.

Bei der passiven Immunisirung mit Serum allein hält der Schutz nur etwa 2—3 Wochen an; für die praktische Anwendung ist also derselbe zu kurz, es ist daher eine Verbindung der passiven und aktiven Immunisirung, letztere mit künstlich abgeschwächter Lymphe oder mit virulenter Lymphe zu empfehlen. Es ist nunmehr zu hoffen, dass die Resultate der Impfung auch in der Praxis bessere werden.

Unabhängig von Loeffler wurde von Hecker gleichfalls durch Vorbehandlung von Tieren mit langsam steigenden Mengen von virulentem Rinderblut ein hochwirksames Serum gewonnen, das als solches oder vermischt mit Lymphe deutliche immunisirende Eigenschaften hatte. Die praktischen Erfolge der Impfung sind nach Hecker bis jetzt sehr günstige.

Rinderpest.

R. Koch hatte bei seinen Experimentalstudien über Rinderpest, dessen Erreger bis jetzt nicht bekannt ist, das Hauptgewicht vor allem darauf gelegt, eine praktische Methode der Schutzimpfung zu ermitteln. Zunächst stellte es sich heraus, dass das Blutserum von Rindern, die die Rinderpest überstanden haben, eine deutlich immunisirende Wirkung besitzt. Aber diese Eigenschaft ist nur gering, denn es sind 100 ccm solchen Serums nötig, um ein Tier gegen die Infektion mit einer kleinen Dosis Rinderpestblut zu schützen. Ausserdem ist diese Immunität nur eine passive und kann also nur von kurzer Dauer sein. Für die Schutzimpfung im grossen ist daher ein solches Serum für sich wohl kaum zu gebrauchen.

Dagegen gelang es, mit der Galle von Tieren, welche an Rinder-

pest gestorben sind, andere Tiere für längere Zeit zu immunisiren. Nach einer einzigen Injektion von 10 ccm Galle tritt am 10. Tage, vielleicht auch noch früher Immunität ein, die jedenfalls Wochen lang bestehen bleibt. Diese Immunisirung ist nach Koch als eine aktive aufzufassen, da in der Galle von an Rinderpest erkrankten Tieren virulente Infektionserreger vorhanden sind. Kolle konnte die Richtigkeit dieser Anschauung bestätigen, denn es gelang ihm, durch Centrifugiren einen Bodensatz aus solchen Gallen zu gewinnen, der, durch Auswaschen von Gallenbestandteilen befreit, Rinderpest erzeugte. Da nach Kolle die Galle kranker Rinder in den ersten 3 Tagen keine Immunität verleiht, sondern sogar Rinderpest erzeugen kann, so muss man annehmen, dass ungefähr vom 4. Tage ab eine Substanz in der Galle auftritt, die eine ähnliche spezifische Wirkung auf den Rinderpesterreger ausübt, wie etwa die Antitoxine oder baktericiden Substanzen bei anderen Bakterien.

Als lokaler Effekt der Injektion tritt eine harte, zuweilen schmerzende Anschwellung von etwa Faustgrösse ein, welche in wenigen Wochen wieder verschwindet, vorausgesetzt, dass die Galle noch nicht in Zersetzung übergegangen war, was bei den an Rinderpest gestorbenen Tieren öfters vorkommt. Im letzteren Falle entsteht ein Abscess, der aber für den Verlauf der Immunisirung ohne Belang zu sein scheint. Bei der Einführung der obligatorischen Galleimpfung wie sie z. B. im Basutoland durchgeführt wurde, waren die Resultate sehr günstig; hier wurden von 100000 geimpften Tieren 70000 am Leben erhalten, während die nicht inokulirten Herden fast ganz ausstarben. Ähnlich günstige Erfolge wurden auch in Südwestafrika erzielt. Doch wurden auch zahlreiche Misserfolge bekannt, die zum Teil jedoch darin ihren Grund haben, dass die Impfung zu spät ausgeführt wurde.

Da sich herausgestellt hatte, dass unter einzelnen Herden auch nach sorgfältiger Galleimmunisirung doch 30—60 Tage danach Rinderpest ausbrach, so fügte Kohlstock dort bei allen mit Galle vorgeimpften Tieren noch eine Nachimpfung mit 1 ccm virulentem bakterienfreiem Rinderpestblut hinzu. Diese Doppelimpfung mit Galle und Rinderpestblut lieferte noch bedeutend bessere Resultate; es wurden durchschnittlich 80% der Rinder dauernd gerettet.

Die Galleimpfung hat den Nachteil, dass der Impfschutz erst etwa eine Woche nach der Injektion eintritt und bereits nach 4 bis

6 Monaten meist wieder völlig verloren geht: ein weiterer Nachteil ist der, dass für die Gewinnung der zur Immunisirung von 100 Rindern nötigen Gallenmenge 3—7 Rinder geschlachtet werden müssen.

Eine andere Immunisirungsart ist die Kombination von Serum und virulentem Rinderpestblut. R. Koch konnte durch Injektion einer solchen Mischung Tiere soweit immunisiren, dass sie nach 14 Tagen eine Injektion mit vollvirulentem Rinderpestblut ertrugen. Die dabei erreichte Immunität ist gleichfalls eine aktive, ähnlich derjenigen, welche die Tiere nach dem Überstehen der Rinderpest erlangen.

Kolle und Turner nahmen diese Untersuchungen weiter auf und versuchten, durch Methoden, wie sie bei der Gewinnung des Diphtherieserums benützt werden, künstlich ein hochwirksames Serum herzustellen. Die Bemühungen, ein solches Serum zu gewinnen, von dem schon verhältnismässig kleine Dosen für die Schutzimpfung genügten, wurden bald von Erfolg gekrönt. Sie immunisirten Rinder, welche die Rinderpest überstanden hatten, durch subkutane Injektionen von Rinderpestblut und steigerten die Immunität durch Einspritzung immer grösserer Mengen, von 10 ccm beginnend bis schliesslich zu 4000 ccm. Von diesen hochimmunisirten Tieren konnte ein Serum gewonnen werden, von dem geringe Dosen ein Tier auf 14 Tage bis 3 Wochen völlig gegen jede Infektion schützten und sogar in den Anfangsstadien der Krankheit heilende Effekte erzielten.

Die Wertbestimmung des Serums erfolgt in der Weise, dass je 3 Tieren, die alle 1 ccm Rinderpestblut erhalten haben, verschiedene Mengen Serum z. B. 15, 20, 25 und 30 ccm eingespritzt werden. Sterben diejenigen, welche 15 ccm erhalten haben oder wenigstens 2 von ihnen, diejenigen, die 20 ccm erhalten haben, aber nicht, so ist der Titerstand 20 ccm.

Im weiteren Verfolg ihrer Untersuchungen fanden die genannten Forscher eine Methode, welche lange dauernden Schutz verleiht. Dieselbe besteht darin, dass vollvirulentes Rinderpestblut auf der einen Seite des Tieres und gewisse Mengen des hochwertigen Immunserums auf der anderen Seite eingespritzt werden (Simultanmethode). In der Praxis wird die Simultanmethode in der Weise ausgeführt, dass man 1 ccm virulenten Blutes auf der einen Körperseite und die Dosis Serum, die je nach der Wirksamkeit zwischen

15 und 40 ccm schwankt, auf der anderen Seite injizirt. Die Impfverluste sind gering; von 9007 geimpften Tieren starben 178 = 1,4% an Rinderpest. Die Dauer der Immunität beträgt jedenfalls viele Monate. Die Resultate scheinen nach den seitherigen Erfahrungen sehr gute zu sein.

Die besten Resultate erzielt man bei dieser gleichzeitigen Einspritzung von Rinderpestblut und Immunserum. Die Erfolge sind nicht so sicher, wenn man das Serum einige Tage nach der Injektion des virulenten Blutes oder umgekehrt das Rinderpestblut nach der Seruminjektion einverleibt. Eine vorherige Mischung von Serum und virulentem Blute vor der Injektion führt keine Immunität herbei, offenbar deshalb, da das Serum im Glase den Rinderpestinfektionsstoff grösstenteils zerstört.

Durch Injektion von grossen Serumdosen (150—200 ccm) allein lässt sich auch eine passive Immunität erzielen, welche etwa 4 bis 6 Monate dauert, also für eine passive Immunität einen ausserordentlich langdauernden Schutz verleiht.

Die Simultanmethode hat vor der Gallenimpfung den Vorteil, dass sie billiger ist, da man von den hochimmunisirten Tieren reichlich Serum erhält, das zur Immunisirung vieler Tiere sich eignet. So liefern 5 immunisirte Tiere durchschnittlich die zur Immunisirung von mindestenz 1500 Ochsen nöthigen Serummengen, während, wie erwähnt, bei der Gallenmethode für die Immunisirung von 100 Tieren 3—7 Ochsen geschlachtet werden müssen.

Die Simultanmethode eignet sich daher am besten in den Fällen, wo es gilt, rinderpestfreie Gegenden von den infizirten durch einen breiten Gürtel von immunisirtem Gebiet abzuschliessen. Die Gallenmethode ist dagegen in den bereits infizirten Gegenden, wo möglichst rasch eine Schutzimpfung notwendig ist, von grossem Nutzen, da man hier nicht die künstliche Immunisirung von Tieren erst abwarten kann. Ausserdem liefert jeder Todesfall in den bereits infizirten Gegenden eine mehr oder weniger grosse Menge von Galle und damit von Schutzstoff für die noch nicht infizirten Tiere des betreffenden Ortes.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Gallenmethode auch auf andere Infektionskrankheiten übertragbar ist.

Milzbrand.

Die Gewinnung eines wirksamen Milzbrandserums wurde von verschiedenen Seiten angestrebt, so u. a. von Sclavo und Marchoux. Durch entsprechende Vorbehandlung mit Milzbrandkulturen wollten diese Forscher ein Serum hergestellt haben, von dem schon geringe Mengen (1—2 ccm) Kaninchen mit Sicherheit gegen eine sonst tötliche Infektion schützten und auch bei Meerschweinchen gewisse Erfolge hatten. Doch hatte Sobernheim, der eingehende exakte Untersuchungen über Milzbrandimmunität machte, mit dem von Sclavo hergestellten Serum negative Resultate zu verzeichnen.

Sobernheim erreichte durch sehr lange fortgesetzte Injektionen von vollvirulenten Kulturen bei Schafen und Hammeln ein Serum, das einzelne Kaninchen gegen eine sonst sicher tötliche Dosis von Milzbrand schützte, doch liess diese Serumwirkung jede Regelmässigkeit, Sicherheit und Gesetzmässigkeit vermissen. Trotzdem die vorbehandelten Tiere eine sehr beträchtliche aktive Immunität erhalten hatten, war das Blut derselben wenig wirksam für Kaninchen geworden. Günstiger war die passive Immunisirung bei Schafen, welche nach Injektion von Milzbrandimmunserum in verschiedenen Mengen eine Impfung mit vollvirulentem Material unter geringfügigen Lokal- und Allgemeinerscheinungen sicher überstanden. Diese verschiedene Wirkungsweise des Milzbrandserums bei verschiedenen Tieren zeigt mit Sicherheit, dass hier unmöglich eine direkte Einwirkung der spezifischen Schutzstoffe des Serums auf das Milzbrandvirus stattfinden kann, etwa wie bei den antitoxischen Serumarten (Diphtherie-, Tetanusserum u. a.). Vielmehr muss es erst der tierische Organismus sein, welcher die Schutzwirkung der spezifischen Antikörper durch geeignete Ausnutzung der letzteren vermittelt und somit entsprechend seiner grösseren oder geringeren Reaktionsfähigkeit auch bei dem Zustandekommen der passiven Serumimmunität in höchst aktiver und bedeutsamer Weise beteiligt ist. Es sind also ähnliche Verhältnisse wie bei den spezifisch baktericiden Stoffen des Typhus- und Choleraserums. Ausserhalb des Körpers hat das Milzbrandserum keine Wirkung auf Milzbrandbacillen, weder bakteriolytische noch agglutinirende, und auch im Tierkörper (Kaninchen und Meerschweinchen) war keine Andeutung der Pfeiffer'schen Reaktion zu beobachten.

Ein solches Milzbrandserum könnte in der Praxis für pro-

phylaktische Schutzimpfungen verwendet werden, doch ist der dabei erreichte Schutz ein kurzer und dasselbe käme daher nur in Betracht für solche Fälle, wo eine möglichst rasche Immunisirung wegen der unmittelbaren Gefahr einer Infektion erzielt werden soll, also um in einer Gegend oder einem Stall, wo plötzlich Milzbranderkrankungen aufgetreten sind, die übrigen noch nicht befallenen Tiere des Bestandes zu schützen.

Für einen länger dauernden Schutz eignet sich dagegen nach Sobernheim die Kombination aktiver und passiver Immunisirung, und zwar die Injektion von Milzbrandserum, dem abgeschwächte Kulturen, der Pasteur'sche Vaccin II, zugesetzt werden. Diese Methode ist ungefährlich und scheint nach den Untersuchungen Sobernheims einen ziemlich langen Schutz zu gewähren.

Diese kombinirte Methode lässt sich wahrscheinlich auch bei anderen Krankheiten mit Erfolg zur Erzielung eines aktiven, also dauernden Schutzes erreichen. So gelang dies Knorr bei Tetanus (vgl. S. 116) durch einmalige Injektion von Tetanusserum und einer bestimmten Menge Tetanusgift. Es wurde dabei mittelst einer einzigen Gifteinspritzung eine bedeutende Erhöhung des Antitoxinwertes im Blut herbeigeführt. Auch bei Diphtherie wurde die Methode von manchen Seiten zur Erzeugung eines Impfschutzes bei der künstlichen Immunisirung von Tieren zur Heilserumgewinnung benützt.

IV. Blutserumtherapie.

Wie wir gesehen haben, besitzt das Blutserum hochimmunisirter Tiere deutliche schützende Eigenschaften und ist im Stande, Tiere gegen eine nachfolgende Infektion sofort nach der Einverleibung für eine gewisse Zeit zu schützen. Ausserdem kann aber mit einem solchen Serum, wie Behring mit seinen Mitarbeitern Wernicke, Kitasato und Knorr bei seinen grundlegenden Versuchen zeigte, unter günstigen Bedingungen auch bei vorausgegangener Infektion eine günstige Beeinflussung, also eine Heilung erzielt werden. Man bedarf aber hierzu einer ungleich grösseren Menge des Serums als zum vorherigen Schutz gegen dieselbe Giftmenge und ferner sind, je später nach der Intoxikation oder Infektion die Behandlung begonnen wird, desto grössere Serummengen erforderlich, um das Tier noch zu retten, bis endlich ein Stadium der Vergiftung eintritt, bei dem es mit den bisher erzielten Antitoxingraden überhaupt nicht mehr gelingt, das Leben zu erhalten. Ein Erfolg ist nur dann zu hoffen, wenn noch nicht zu lange Zeit nach der Infektion vergangen ist. Dies zeigte Kitasato an Heilungsversuchen bei Tetanus von Mäusen. Wurden Mäuse mit Tetanussporen geimpft und gleichzeitig mit 0,1 ccm Serum behandelt, so zeigten sich bei keinem der Tiere irgend ein tetanisches Symptom. Wurde die Seruminjektion erst 24 Stunden nach der Tetanusinfektion gemacht, so bekamen sämtliche Tiere trotz der Einspritzung von je 1 ccm Serum 3 Tage hintereinander, also zusammen von 3 ccm, deutliche tetanische Erscheinungen, die allerdings viel leichter waren als die von unbehandelten Kontrollmäusen. Wurde endlich das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo bereits deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden waren, eingespritzt, so starb ein Teil der mit 2 ccm Serum behandelten Tiere und auch die mit 3 ccm behandelten zeigten noch wochenlang ausgestreckte Hinterbeine und erholten sich erst nach Monaten wieder vollständig.

Diese Versuche beweisen, dass die Wirkung des Serums um so unsicherer wird, je längere Zeit das Gift bereits in den Körper aufgenommen wurde. Ferner erhellt daraus die für die Praxis der Serumtherapie ungemein wichtige Thatsache, dass um so weniger Serum erforderlich ist, je früher die Behandlung nach der Infektion eintritt. Es ergibt sich also eine ganz wesentliche Differenz zwischen der immunisirenden und der heilenden Serumdosis und letztere ist ebenfalls je nach dem Eintritt des Beginns der Behandlung wesentlich verschieden.

Für die therapeutische Verwertung eines Serums ist es daher vor allem notwendig möglichst hochwertiges Serum in genügender Menge herzustellen. Man verfährt hierbei im allgemeinen in der früher beschriebenen Weise und benützt als Versuchstiere zur Gewinnung des Serums im grossen meist Pferde. Im einzelnen gibt es jedoch bei der Gewinnung der einzelnen Serumarten gewisse Verschiedenheiten in der Methode, die wir bereits in dem vorhergehenden Kapitel besprochen haben.

Um für therapeutische Zwecke ein möglichst wirksames Serum zu gewinnen, gibt es neben der „Hochtreibung" der immunisirenden Wirkung des Serums auch noch einen anderen Weg, nämlich die Konzentration oder Reindarstellung der immunisirenden Substanz. Emmerich und Tsuboi machten solche Versuche mit dem Serum gegen Schweinerotlauf immunisirter Kaninchen. Sie fällten, nachdem sie das Globulin durch Einleiten von CO_2 in das verdünnte Serum entfernt hatten, das Albumin durch Alkohol aus. Der so erhaltene Niederschlag wurde gewaschen und getrocknet, wobei sie ein trockenes bräunliches Pulver erhielten. Da sie das Globulin unwirksam und ausserdem das Serum um so ärmer an Globulinen fanden, je höher die Tiere immunisirt waren, so knüpften die Autoren daran eine allgemeine Hypothese über den Immunisirungsvorgang. Dieselbe ist aber jedenfalls keineswegs allgemein richtig, da auch bei hochwertigem Diphtherieserum beträchtliche Globulinmengen sich finden und da gerade das Globulin deutliche heilende Eigenschaften besitzt (Tizzoni). Brieger und Boer verwendeten zur Konzentration Zinksulfat- oder Zinkchloridlösung und erhielten so aus 10 ccm Heilserum einen Niederschlag von 0,1 g, der die ganzen Antitoxine, daneben Eiweiss, Zucker und Zink enthielt. Freund und Sternberg benützten eine Kombination von Fällung mit Kalialaunlösung und

Aussalzung mit schwefelsaurem Ammon; hierbei erhält man von $^1/_2$ Liter Serum 9 g Trockensubstanz, die aber auch noch Eiweiss enthält. Eine Reindarstellung des Antitoxins ist bis jetzt noch nicht gelungen.

Wie früher auseinandergesetzt, müssen wir zwischen den Serumarten, welche das von den Bakterien gebildete Gift unschädlich machen (antitoxische Sera) und den, welche die Bakterien selbst vernichten (baktericiden Sera) unterscheiden.

Das Hauptbestreben von Behring war von Anbeginn seiner Untersuchungen darauf gerichtet, bei Tetanus und Diphtherie die Gifte im Organismus zu zerstören, also antitoxische Kräfte im Immunserum zu erhalten. Behring ging dabei von der Ansicht aus, dass nach Unschädlichmachung der Toxine die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus im stande seien, die noch in ihm verbleibenden lebenden Infektionserreger ohne unsere weitere Hilfe zu beseitigen. Der Erfolg hat die Richtigkeit dieser Ansicht für Tetanus und Diphtherie bestätigt.

Bei den günstigen Erfolgen des Tetanus- und Diphtherieserums war das allgemeine Streben darauf gerichtet, auch für andere Infektionskrankheiten nach einem Heilserum zu suchen, namentlich wurde auch nach Heilseren mit baktericider Wirkung gesucht. Doch haben diese Versuche bis jetzt grösstenteils noch keine praktisch verwertbaren Ergebnisse geliefert oder es ist der von manchen Seiten behauptete Erfolg kein einwandsfreier. Oft stehen die im Laboratorium erzielten günstigen Resultate mit der Anwendung beim Menschen im Gegensatz und man muss daher bei der Übertragung dieser Laboratoriumsversuche auf die Serumtherapie beim Menschen ungemein vorsichtig sein.

Derartige serumtherapeutische Versuche wurden gemacht bei Schlangengift, Tuberkulose, Botulismus, Pneumonie, dann bei Pest, Streptokokkeninfektion, Cholera, Typhus, Rinderpest u. a. Die ersteren Serumarten wirken antitoxisch, die anderen baktericid, von mehreren anderen ist die Wirkungsart überhaupt nicht bekannt.

Diphtherie.

Wie Behring und Wernicke in ihren im Jahre 1892 erschienenen Arbeiten über die Wirkung des Diphtherieserums bereits

hervorhoben, bedarf es zur Erreichung von Heileffekten grösserer Mengen von Serum als für die Immunisirung, und zwar waren die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinfizirten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so grösser, je später nach der Infektion die Behandlung eingeleitet wurde. „Bei solchen Infektionen, an welchen Meerschweinchen nach 3 bis 4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infektion das $1\frac{1}{2}$ bis 2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisirung gereicht hatte; acht Stunden nach der Infektion mussten wir das 3fache nehmen und wenn wir erst nach 24—36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mussten wir — refracta dosi — bis zum 8fachen steigen.“ Wie wir sehen werden, sind die Verhältnisse für die Behandlung des diphtheriekranken Menschen dieselben.

Behring und Wernicke beobachteten die heilende Wirkung des Diphtherieserums zunächst an Meerschweinchen, die subkutan mit Diphtherie infizirt worden waren. Bei der Infektion von Meerschweinchen mit lebenden Diphtheriebacillen oder mit Diphtheriegift ist je nach der Stärke der vergiftenden Dosis ein akuter, ein subakuter oder ein chronischer Verlauf des Krankheitsprozesses zu unterscheiden. Bei spätestens nach 48 Stunden eintretendem Tode sprechen wir von akutem Verlauf; die zwischen dem 3. und 5. Tage tödlich endenden Fälle werden als subakute, bei noch späterem Eintritt des Todes als chronische bezeichnet.

In den subakuten Fällen findet sich 24 Stunden nach der Infektion an der Injektionsstelle ein weiches Ödem, welches von Tag zu Tag jedoch immer mehr den Charakter des serösen Exsudates verliert und zuletzt als derbes fibrinöses Exsudat unter der Haut liegt. Die kranken Tiere zeigen deutliche Erscheinungen von Dyspnoe, welche von einem durch Probepunktion leicht nachweisbaren dünnflüssigen, wasserklaren Transsudat in den Pleurahöhlen herrührt. Die Allgemeinerscheinungen und das Ödem nehmen immer mehr zu, sodass sich die Tiere nach Verlauf von weiteren 24 Stunden nicht mehr aufrecht erhalten können und in diesem Zustand sterben. Bei der Sektion findet sich in der Umgebung der Injektionsstelle ein ausgebreitetes Ödem, die Nebennieren sind stark vergrössert und dunkelbraunrot, in den Pleurahöhlen finden sich endlich ziemliche Mengen einer klaren, serösen Flüssigkeit. Das Pleuraexsudat ist ebenso wie

die Organe und das Blut des Tieres bei der Infektion mit lebenden Bacillen meist steril, die Bacillen finden sich vielmehr nur an der Injektionsstelle.

Bei den chronischen Fällen bilden sich sehr starke Infiltrate unter der Haut, deren subkutanes Gewebe beim Einschneiden ein derbes fibrinöses Aussehen zeigt. Nach einer Woche stösst sich die Haut in der Ausdehnung des Exsudates nekrotisch ab, worauf die entstehende Ulceration völlig abheilt. Solche Tiere kommen entweder davon und zeigen dann öfters Lähmungen, oder sie sterben oft noch nach vielen Wochen und bei der Sektion findet sich dann höchstens eine fettige Degeneration der inneren Organe. In den akuten Fällen endlich sind irgend welche diagnosticirbaren Krankheitsprodukte nicht nachzuweisen. An der Injektionsstelle fehlt jede Exsudatbildung, nur kleinere Haemorrhagieen lassen sich regelmässig erkennen. Meist ist der Sektionsbefund auch völlig negativ.

Der Einfluss des Serums auf den Verlauf der subkutanen Infektion ist nun folgender. Wird ein Meerschweinchen 24 Stunden nach der sicher tödlichen Infektion mit Serum behandelt, so wird der lokale Prozess zum Stillstand gebracht. Das Infiltrat stösst sich ab und das Tier kommt langsam zur Genesung. In noch späteren Stadien der Erkrankung schützt meist eine Seruminjektion nicht vor dem Tode, sondern sie schiebt denselben nur um einige Zeit hinaus. Im ersten Falle war die Antitoxin-Zufuhr noch im stande, sowohl die lokalen Erscheinungen zu beeinflussen als das im Kreislauf befindliche Gift unschädlich zu machen und die noch nicht ergriffenen Zellen vor der Einwirkung des Giftes zu schützen. Im anderen Falle war dagegen von grossen Zellkomplexen schon so viel Gift aufgenommen, dass dieselben durch das nachträglich einverleibte Antitoxinserum nicht mehr beeinflusst werden konnten. Offenbar kann also das Diphtherieserum ebenso wie das Tetanusserum keine reparative Einwirkung auf bereits pathologisch veränderte Zellen ausüben, eine Thatsache, welche für die praktische Anwendung des Heilserums von der grössten Bedeutung ist.

Das Serum wirkt nur giftzerstörend, aber nicht bakterientötend. Injizirt man einem Meerschweinchen die tötliche Dosis Diphtheriebacillen und behandelt das krank gewordene Tier mit einer zur Heilung ausreichenden Dosis Heilserum, so wird der

lokale Prozess zum Stillstand gebracht und die Tiere bleiben gesund. Dabei erfolgt jedoch nicht Abtötung der Diphtheriebacillen, denn diese leben vorerst an der Infektionsstelle weiter. Es sind sonach im Tierkörper durch die Einwirkung des Serums Veränderungen vor sich gegangen, welche es ermöglichen, den lokalen Prozess abzugrenzen und welche zugleich das Tier gegen das Diphtheriegift unempfindlich machen. Allerdings zeigte van de Velde, dass bei der Immunisirung mit vollständigen Diphtheriebacillenkulturen oder auch sehr stark toxischen Kulturen das Serum neben der antitoxischen Wirkung auch deutliche bakterientötende Kraft erhält, die jedoch nicht von einander getrennt werden können.

Sehr deutlich ist die Beeinflussung des diphtherischen Prozesses durch das Heilserum bei Versuchen zu beobachten, wie sie Roux und Martin zuerst anstellten. Die Verhältnisse waren dabei ähnliche, wie sie bei der menschlichen Diphtherie gegeben sind, indem sie bei Meerschweinchen oder Kaninchen eine echte Oberflächen-Diphtherie auf Schleimhäuten durch Impfung in die Scheide, am Ohre oder in die Luftröhre erzeugten. Eine diphtherische Erkrankung der Vagina des Meerschweinchens lässt sich dadurch nach der Angabe Loeffler's hervorrufen, dass man die Schleimhaut leicht verletzt und hierauf virulente Diphtheriebacillen in die Wunde einimpft. Die Meerschweinchen gehen an dieser Infektion nach einigen Tagen zu Grunde. Dagegen erfolgte bei den Versuchen von R. und M. bei genügenden Serumgaben ($^1/_{10\,000}$—$^1/_{1000}$ des Körpergewichts) Heilung unter Abstossung der gebildeten Pseudomembranen.

Auch Henke erhielt bei Heilversuchen bei der Meerschweinchendiphtherie günstige Resultate, doch durfte mit der Behandlung nicht länger als 20 Stunden nach der Infektion gewartet werden. Mit Serum vorbehandelte Tiere bekamen keine sichtbare diphtheritische Erkrankung, bei ungenügender Vorbehandlung mit Serum entstand die Krankheit später oder verlief leichter, die Tiere aber starben doch nach einigen Monaten. Viel geringer sind hingegen die Erfolge, wenn gleichzeitig mit den Diphtheriebacillen Streptokokken eingeimpft werden. Dann gelingt es nur schwer, der stürmisch auftretenden Krankheit Herr zu werden und wenn die Behandlung nicht schon in den ersten 6—8 Stunden nach der Mischinfektion einsetzt, so erliegen die Tiere immer.

Ähnliche Resultate erhielten auch Ennck u. a., welche zugleich konstatirten, dass bei gleichzeitiger Verimpfung von Streptokokken zur Heilung der Diphtherie beim Tier weit grössere Mengen von Serum nötig sind als bei reinen Diphtherieinfektionen.

Für die Anwendung des Diphtherieheilserums in der Praxis sind folgende 2 Punkte von ganz prinzipieller Bedeutung: 1) dass anfangs sofort grosse Dosen auf einmal gegeben und dieselben nicht in kleineren Einzeldosen verzettelt werden und 2) dass möglichst früh injizirt wird. Von der Berücksichtigung dieser zwei Momente hängt, wie Tierversuche und praktische Erfahrung übereinstimmend ergeben haben, wesentlich der Erfolg der Injektion ab. Man spritzt daher bei ausgebrochener Diphtherie, ohne erst etwa das Resultat der vorzunehmenden bakteriologischen Diagnose abzuwarten, sogleich 1000 I.-E. ein. Je früher die Einspritzung erfolgt, um so sicherer ist die lebensrettende Wirkung des Serums. In schweren und ganz schweren Fällen sind sofort 1500—3000 I.-E. einzuspritzen und sogar die Dosis eventuell noch zu wiederholen, da auch in solchen Fällen grosse Dosen Antitoxin noch Wirkung entfalten können. Man kann diese Dosen ohne Bedenken einspritzen, da das Antitoxin eine völlig unschädliche Substanz ist und niemals Schaden stiften kann. Die öfters beobachteten Nebenwirkungen bei der Injektion (Ausschläge, Gliederschmerzen) kommen einzig und allein vom Serum (normales Serum macht dieselben Erscheinungen) und niemals von den darin enthaltenen Antitoxinen her.

Die Einspritzung des Serums hat unter allen Kautelen der Asepsis subkutan mittelst einer leicht sterilisirbaren Spritze zu erfolgen und zwar eignet sich hierzu am besten die Gegend zwischen den Schulterblättern oder am Oberschenkel. Vor der Injektion überzeugt man sich, ob das Serum nicht verdorben ist; es muss klar oder wenig opalisirend sein, darf aber keine wolkige Trübung zeigen. Von verschiedenen Seiten wurde auch die innerliche Anwendung des Antitoxins (per os oder per klysma) empfohlen, doch scheint der Erfolg nicht so sicher zu sein.

Die Erfolge der Diphtherieserumbehandlung lassen sich rein statistisch nach der Beeinflussung der Mortalität und dann nach den klinischen Beobachtungen über den Verlauf der Erkrankung beurteilen.

Einfluss auf die Mortalitätsziffer. Wenn wir die seit-

her veröffentlichten grösseren Statistiken überblicken, so lässt sich eine deutliche Abnahme der Mortalität nicht verkennen. Die erste von Ehrlich, Wassermann und Kossel veröffentlichte Statistik umfasst 233 Kinder mit 23% Mortalität, die von Katz und Aronson 255 mit 12,1%. Eine von Roux-Martin-Chaillou publizirte Statistik umfasst 448 Kinder mit 24,5% Todesfällen. In kurzer Zeit folgten von den verschiedensten Krankenhäusern grössere Statistiken, die ein Herabgehen der Mortalität ersehen liessen. So sank dieselbe nach Baginsky (Kaiser Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlin)

bis zum 2.	Lebensjahre	von	52	auf	17%
vom 2.—4.	„	„	37	„	17 „
„ 6.—8.	„	„	27	„	11 „
„ 8.—10.	„	„	19	„	5 „
„ 10.—12.	„	„	19	„	4.1 „

Ähnliche Resultate wurden aus allen Krankenhäusern der ganzen Welt berichtet; so betrug die Sterblichkeit seit der Serumbehandlung gegen früher nach Roux 26 : 50%, nach Heubner 21.1 : 44,3%, Baginsky 15,6 : 48,4%, Ranke 18.8 : 57%, Widerhofer 24 : 44%, Vierordt 14,6 : 37—50%, Monti 22 : 34%; Ganghofner 12,7 zu 43% etc. Allerdings wurde von anderer Seite kein so auffallender Rückgang beobachtet. So war nach den Erfahrungen von Sörensen die Mortalität der mit und der ohne Serum behandelten Fälle dieselbe. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen ist jedoch ein Sinken der Diphtherie-Sterblichkeit um 20% und mehr vermerkt.

Um Gesamtübersichten über die statistischen Ergebnisse der Diphtherieserumbehandlung zu erhalten, wurden von verschiedenen Seiten Sammelforschungen angestellt, so von dem k. Gesundheitsamte, der preussischen Kontrollstation und der Redaktion der deutschen medizinischen Wochenschrift. Die letztere umfasst im ganzen 10312 Fälle, davon waren 5833 mit, 4479 ohne Serum behandelt. Bei ersteren betrug die Sterblichkeit 9,6%, bei letzteren 14,7%. Die Sammlung der Kontrollstation erstreckt sich auf 6626 Fälle, darunter 2460 aus Krankenhäusern und 4166 aus Privatpraxis. Das Gesamtergebnis ist eine Mortalität von 12,9%.

Die vom Verfasser bearbeitete Sammelforschung des k. Gesundheitsamtes umfasst 204 Krankenhäuser Deutschlands und erstreckt sich

auf die Zeit vom April 1895 bis März 1896. Von 9581 Behandelten starben 1489 = 15.5 %. Auch im Ausland wurden derartige Sammelberichte gemacht, so von der American Paediatric Society (5794 Fälle mit 12,3 % Mortalität), von Welch (14892 Fälle mit 14,2 % Sterblichkeit) u. a.

Gegen die Berechtigung, aus diesen in den Krankenhäusern erzielten Erfolgen einen Schluss auf die Wirkung des Diphtherieheilserums zu ziehen, wurden bekanntlich mehrfache Einwände erhoben. Zunächst wurde angeführt, dass die günstigere Mortalität lediglich auf Rechnung der grösseren Menge leichter Fälle, welche nur zur Seruminjektion in das Krankenhaus geschickt wurden, zu setzen sei. Dieser Einwand trifft auf die Statistik des Gesundheitsamtes sicher nicht zu, da in dem Jahre 1895/96 das Serum überall leicht zu haben war und auch fast allgemein in der Privatpraxis angewandt wurde. Ein gewisses Urteil über das Material einer Statistik lässt sich gewinnen aus der Zahl der Kinder unter 2 Jahren, aus der Zahl der mit den Erscheinungen von Kehlkopfstenose Zugegangenen und der Tracheotomirten bezw. Intubirten und endlich aus dem Charakter der Fälle. In der erwähnten Statistik betrug die Zahl der schweren Fälle 48,5 %, ferner hatten 42,6 % sämtlicher Fälle bei der Aufnahme Kehlkopfdiphtherie, sodass also die günstige Mortalitätsziffer sicher nicht allein durch die leichten Fälle bedingt war. Auch die Sterblichkeitsziffer der schweren Fälle allein, die 29,4 % betrug, ist immer noch wesentlich niedriger als der sonst in den Krankenanstalten ohne Serumbehandlung beobachtete durchschnittliche Prozentsatz.

Sehr wichtig ist eine Sonderung der Fälle nach den Krankheitstagen. Nach den Resultaten der Tierexperimente war es schon ausserordentlich wahrscheinlich, dass je nach dem Stadium der Erkrankung der Nutzeffekt der Seruminjektion ein verschiedener sein müsse. Die Erfahrungen beim Menschen ergaben dieselbe Thatsache. Die spezifische Wirkung des Heilserums wird um so sicherer, schneller und mit um so kleineren Heilserumquantitäten erreicht, je frühzeitiger die Diphtheriebehandlung eintritt. Behring sprach nach seinen Erfahrungen die Überzeugung aus, „dass von 100 Kranken, die im Laufe der ersten 48 Stunden nach der Erkrankung die einfache Heildosis eingespritzt erhalten, keine 5 Kranke mehr an Diphtherie sterben werden".

Sehr beweisend hierfür ist eine von H. Kossel veröffentlichte Statistik.

Krankheitstag	Behandelt	Geheilt	Gestorben	Heilung in %
I	7	7	0	100
II	71	69	2	97
III	30	26	4	87
IV	39	30	9	77
V	25	15	10	60
VI	17	9	8	47
VII—XIV	41	21	20	51
Unbekannt	3	2	1	—
	233	179	54	77

Ähnliche Erfahrungen wurden allgemein gemacht. aus den zahlreichen Publikationen seien hier folgende aufgeführt:

Autor	Summe der Fälle	Sterblichkeit in %	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	Nach dem 6. Tag	Unbekannt
Welch	1489	14,2	2,3	8,1	13.5	19.0	29,3	34,1	33.7	17.6
Hilbert	2428	18.3	2,2	7,6	17,1	23,8	33.9	34,1	38.2	—
Sammelforschung der American Paediatric Society .	5794	12,3	4,9	7,4	8.8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im Österreichisch. Sanitätswesen .	1103	12.6	8,0	6,6	9.8	25,5	28,8	30.7	21,0	31.8
Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes . .	9581	15,5	6,6	8.3	12,9	17,0	23,2	—	26.9	—

Das Resultat bei einer frühzeitigen Behandlung ist also wesentlich günstiger als im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Ausserdem ist aber die Behandlung um so kostspieliger und es müssen um so grössere Heildosen verwendet werden, je später die Kranken injizirt werden.

Aber selbst bei Anwendung grosser Quantitäten ist die Aussicht auf Genesung in den Spätstadien eine geringere, da zur diphtheri-

tischen Erkrankung hier in der Regel Komplikationen hinzugekommen sind, auf welche das Diphtherieheilserum keinen Einfluss ausüben kann. Es ist daher dringend zu raten, die Serumbehandlung möglichst frühzeitig einzuleiten.

Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf. Über die Einwirkung des Serums auf den diphtherisch erkrankten Organismus sind äusserst widersprechende Angaben veröffentlicht worden. Baginsky erklärt dies durch den äusserst wechselnden und vielgestaltigen Verlauf der Diphtherie als Krankheit, wodurch natürlich die Beurteilung des Prozesses durch ein Heilmittel überaus schwierig wird.

Im allgemeinen verläuft die Krankheit nach allgemeinem Urteil leichter und günstiger. Am auffallendsten macht sich dies bei der Larynxdiphtherie bemerkbar. Sehr oft gehen die Stenosenerscheinungen nach der Seruminjektion rasch zurück, sodass ein operativer Eingriff vermieden werden kann. Gerade dieses früher sehr selten beobachtete, ungemein günstige Verhalten der Larynxdiphtherieen hat allseitig den grössten Eindruck gemacht und die Überzeugung von der Beeinflussung dieser Erkrankung durch das Serum im Sinne eines entschieden milderen Verlaufes gefestigt. Nach der Ansicht der meisten Kliniker (Escherich u. a.) liegt der wesentlichste Effekt des Serums in der so häufig beobachteten Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses, in der raschen Abstossung der Membranen und der Behinderung einer weiteren Ausbreitung derselben. Die grosse Besserung der Heilresultate ist vorwiegend den so grossen Erfolgen bei den auf den Larynx übergreifenden Rachendiphtherien zu verdanken.

Aber auch wenn eine Tracheotomie oder Intubation notwendig geworden ist, hat das Serum noch gewisse Erfolge, indem die Sterblichkeit der Operierten niedriger wird. So starben nach der Statistik des Gesundheitsamtes von 2744 Operirten und mit Serum Behandelten 885 = 32,3 %, während diese Zahl vor der Einführung des Serums zwischen 50 und 70 % betrug. Ähnliche Zahlen wurden von den verschiedensten Seiten mitgeteilt; so war die Mortalität bei den Operirten und mit Serum Behandelten nach Roux 46 % gegen früher 67 %; nach Körte 52,4 : 77,5 %; Baginsky 37,8 : 59,6 %; v. Ranke 30,9 : 61—75 %; Ganghofner 13,6 : 59,8—78 %; van Nes 36 : 48—73 %; Leichtenstern und Wendelstadt 43,2 : 64 %;

Virneissel 23,4 : 56 = 64,7 %; Fürth 42,8 : 67,1 = 82,3 % etc. Welch berichtet in seiner Zusammenstellung über 648 Tracheotomirte und mit Serum Behandelte mit 39,8 % und über 342 Intubirte mit 28,9 % Mortalität.

Einen Einfluss auf die postdiphtherischen Lähmungen besitzt das Serum dagegen nicht. Herzlähmungen und die anderen postdiphtherischen Lähmungen sind bei der Serumbehandlung keineswegs seltener geworden; im Gegenteil wurde sogar von manchen Seiten ein auffallend gehäuftes Auftreten derselben beobachtet, was vielleicht teilweise dadurch zu erklären ist, dass durch die Serumbehandlung eine grössere Anzahl schwerer, sonst tödlich verlaufender Fälle am Leben erhalten bleibt. Doch war dies von vornherein nach den Tierversuchen zu erwarten. Wenn man Meerschweinchen eine sicher tödliche Dosis Diphtheriegift und eine zur Neutralisirung nicht völlig hinreichende Menge Serum injizirt, so beobachtet man manchmal Lähmungen an den hinteren Extremitäten mit Ausgang in Genesung oder auch in Tod. In einem solchen Falle ist es nicht zweifelhaft, dass das Serum eine spezifische Wirkung ausgeübt und das Tier vor dem sicheren Tode geschützt oder wenigstens denselben aufgehalten hat, nur war die verwendete Menge von Serum nicht hinreichend gewesen, um die ganze Menge des Giftes völlig zu neutralisiren und dieser kleine Teil des Toxins genügte, um eine Lähmung hervorzurufen. Ähnlich verhält es sich, wenn die Serumeinspritzung zu spät gemacht wird, also zu einer Zeit, wo das Toxin nach Ehrlich bereits unlösbar an die entsprechenden Nervencentra verankert ist, wo also gewisse Zellen bezw. Zellterritorien durch das Gift bereits zerstört oder funktionsuntähig geworden sind. In solchen Fällen ist das Diphtherieantitoxin in seiner Wirkung beeinträchtigt oder selbst völlig wirkungslos, ähnlich wie es bei Tetanus der Fall ist.

Sehr umstritten wurde die Einwirkung des Heilserums auf die Nieren. Von verschiedenen Seiten wurde behauptet, dass die Seruminjektion Albuminurie hervorrufen könne, doch ist dies nicht der Fall, da bei der Mehrzahl der Serumbehandelten in den Spitälern überhaupt keine Albuminurie vorhanden war. So hatten nach der Statistik des Gesundheitsamtes mehr als $^2/_3$ keine Albuminurie, nach Ganghofner wies von 500 Injizirten nur der 5. Teil Albuminurie auf. Ausserdem wurde auch die Albuminurie in vielen

Fällen bereits vor der Injektion des Serums beobachtet, wie ja überhaupt dieselbe eine keineswegs seltene, schon lange bekannte Begleiterscheinung der Diphtherie ist. Ebensowenig werden durch das Serum schon bestehende Nierenaffektionen gesteigert. Eine Schädigung der Nieren durch das Serum ist also sicher nicht vorhanden, aber ebensowenig ist auch ein günstiger Einfluss zu beobachten.

Von verschiedenen Seiten wurde die Ansicht ausgesprochen, dass das Diphtherieserum, abgesehen von den spezifischen antitoxischen Eigenschaften einen bestimmten, nicht spezifischen belebenden und stärkenden Einfluss auf die tierische Zelle besitzt, weshalb dasselbe auch bei anderen Krankheiten, besonders Ozäna, brandige Phlegmone u. a. teilweise mit anscheinend günstigem Resultate angewendet wurde.

Nebenwirkungen der Serumbehandlung. Bekanntlich kann das Diphtherieheilserum, ähnlich wie manche andere Mittel unseres Arzneischatzes, gelegentlich mehr oder weniger unangenehme Neben- und Nachwirkungen entfalten, über welche in der Litteratur zahlreiche Mitteilungen veröffentlicht wurden. Hautausschläge der mannigfachsten Art, sowie Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen wurden in solcher Häufigkeit konstatirt, wie sie sonst bei Diphtherie nicht vorkamen. Wir müssen daher diese Erscheinungen bestimmt als Nebenwirkung des injizirten Serums ansehen.

Die Exantheme sind meist urtikaria-artige, seltener scharlachartige und oft mit Fieber verbunden. Meist treten die Ausschläge nach einer gewissen Inkubationszeit, etwa 6—8 Tage nach der Injektion auf und verschwinden wieder in einigen Tagen. Die Gelenkschwellungen und -schmerzen sind teils mit diesen Exanthemen verbunden, teils treten sie auch selbständig auf, doch werden diese Gelenkaffektionen weit seltener beobachtet als die Exantheme und zwar manchmal auch bei nicht mit Serum behandelten Fällen, so dass es sich sicherlich nicht immer um eine Serumwirkung handelt.

Diese unangenehmen Nebenwirkungen sind, wie jetzt wohl sicher festgestellt sein dürfte, keineswegs dem Gehalt des Diphtherieserums an den Antitoxinen, sondern dem Serum als solchem zuzuschreiben. Dieselben Exantheme wurden auch bei der Injektion von normalem, sterilem Serum sowohl als auch von anderen spezifischen Serumarten

(Tuberkulose-, Streptokokkenserum u. a.) von vielen Seiten beobachtet. Ausserdem tritt bei den höher konzentrirten Serumarten keine Steigerung der Nebenwirkungen ein.

Offenbar bedarf es zum Zustandekommen dieser Nacherkrankungen auch einer gewissen Idiosynkrasie. Wiederholt wurde beobachtet, dass ein Serum von derselben Herkunft und mit derselben Operationsnummer in dem einen Falle einen Ausschlag oder dergl. verursachte, in dem anderen dagegen nicht. Es handelt sich also um eine Art toxischer Wirkung des betreffenden Pferdeserums, ähnlich wie es bei den Exanthemen nach Genuss von Erdbeeren oder Krebsen bei hierzu disponirten Personen angenommen wird.

Ernstliche schädliche Nebenwirkungen hat das Diphtheriserum dagegen nicht, sonst wären bei der enormen Zahl der bis jetzt in der ganzen Welt gemachten Injektionen etwa beobachtete Schädigungen längst bekannt geworden. An dieser allgemeinen Überzeugung ändert auch der bekannte im Anschluss an die Seruminjektion bekannte Todesfall eines Kindes nichts, wenn die Todesursache hierbei auch nicht mit Bestimmtheit angegeben werden konnte.

Immerhin wäre es für die Anwendung des Diphtherieserums besonders auch als Immunisirungsmittel von grossem Vorteil, wenn es gelänge, diese Nebenwirkungen zu vermeiden. Durch die Herstellung des hochwertigen (500 I.-E. in 1 ccm enthaltenden) und des trockenen Serums ist bereits ein grosser Schritt vorwärts gemacht, da hierbei zur Injektion nur ganz geringe Mengen Serum notwendig sind. Noch wichtiger wäre es allerdings, wenn die chemisch reine Darstellung des Antitoxins gelänge, so dass wir dann nicht mehr von einer „Serum"-, sondern von einer „Antitoxin"-therapie reden könnten.

Tetanus.

Wie die bereits erwähnten ersten Heilversuche Kitasato's an Mäusen, die mit tetanussporentragenden Holzsplittern infizirt waren, gezeigt haben, gelingt eine günstige Beeinflussung der Infektion durch grössere Mengen von Tetanusserum; doch zeigte sich schon hierbei, dass die Anwendung des Antitoxins zur Heilung ganz ausserordentlich viel ungünstigere Verhältnisse darbietet, als sich nach den Resultaten der Immunisirung erwarten liess. Behring und Knorr

stellten dann die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse experimentell unter Verwendung von Tetanusgift näher fest. Es zeigte sich, dass, wenn die Einspritzung des Antitoxins 24 Stunden vor der Vergiftung erfolgt, es ziemlich gleichgiltig ist, welche Giftmengen in den Körper dringen. Es ist für die 100fach tödliche Giftdosis eben ungefähr 100mal mehr Antitoxin nötig wie für die einfache tödliche Giftdosis. Ganz anders verhält es sich, wenn das Antitoxin nach der Vergiftung zur Anwendung kommt. Handelt es sich allerdings nur um eine Giftmenge, die gerade noch zum Tode des Versuchstieres führen würde, so erhöht sich der Antitoxinbedarf mit der Zeit, die seit der Gifteinspritzung verflossen ist, ganz allmählich, und noch ziemlich lange nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen ist das Tier vom Tode zu retten. Stellt aber die in den Körper gedrungene Giftmenge ein Multiplum der tödlichen Minimaldosis dar, also z. B. wieder die 100fache tödliche Minimaldosis, so ist schon eine Viertelstunde nach der Gifteinspritzung nicht mehr bloss das 100fache der Antitoxinmenge nötig, um das Leben des Tieres zu retten, sondern schon das 10000fache, und wartet man etwas länger mit der Antitoxinbehandlung, so ist lange vor dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen eine Rettung des Tieres nicht mehr möglich.

Diese Resultate sind etwas ungünstiger als die Holzsplitterversuche Kitasato's, offenbar sind also gewisse Unterschiede zwischen beiden Vergiftungsarten. Bei der von Behring und Knorr benutzten Intoxikation handelt es sich um die Einverleibung verhältnismässig grosser Giftmengen auf einmal, während bei der Infektion kleinere Giftmengen, aber kontinuirlich aufgenommen werden. Knorr stellte deshalb nochmals ausgedehnte Heilversuche mit Tetanusserum an und es zeigte sich, dass bei der Infektionsmethode mit Sporen die Heilung auch nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen viel leichter zu erreichen ist als bei der Intoxikation.

Die Versuche an Laboratoriumstieren beweisen also sicher die Möglichkeit, bei bereits ausgebrochenem Tetanus durch das Antitoxin Rettung zu bringen. Zugleich aber zeigen sie auch, dass nicht alle Fälle günstig beeinflusst werden können. Im allgemeinen ist bei der Verwendung eines starken Serums eine Möglichkeit der Rettung dann noch vorhanden, wenn etwa 2—3 Tage vor dem voraus zu bestimmenden Tode des Versuchstieres die Behandlung begonnen

wird. Das Antitoxin zeigt dabei die Eigentümlichkeit, den Krankheitsverlauf scheinbar nicht direkt zu beeinflussen. Kann es nicht Rettung bringen, so verläuft der Tetanus in derselben Zeit und unter denselben Erscheinungen, wie wenn überhaupt nichts eingespritzt worden wäre. Bleibt aber das Leben nur wenige Tage nach der ersten Antitoxinanwendung erhalten, so ist auch die Hoffnung auf Heilung eine fast sichere, auch wenn der Krankheitsprozess einstweilen scheinbar fortgeschritten ist. Bei den umfangreichen Tierversuchen Knorr's kamen nur ganz wenige Fälle zur Beobachtung, in denen noch später als 3—4 Tage nach der ersten Antitoxineinspritzung der Tod der Tiere eintrat. Dies hängt offenbar damit zusammen, dass das Gift von den verschiedensten Teilen des Körpers gebunden zu werden scheint und um so schwerer vom Antitoxin angegriffen werden kann, je fester diese Bindung bereits ist, was mit der Konzentration und der Dauer der Giftwirkung im Zusammenhang steht. Eine bestimmte Zeit vor dem Tode erreichen dann die Veränderungen im Körper, gleichgiltig wie viel Gift eingedrungen war, einen Grad, der durch das anwendbare Antitoxin nicht mehr beeinflusst werden kann. Von verschiedenen Seiten wurde behauptet, das eine solche Einwirkung des Tetanusgiftes auf die Nervensubstanz anatomisch nachweisbar sei. So fand Marinescu beim Meerschweinchen Veränderungen der motorischen Ganglienzellen nach Nissl; auch Goldscheider und Flatau fanden derartige Veränderungen bei tetanischen Kaninchen, doch konnten sie zugleich feststellen, dass diese Veränderungen in keinem Zusammenhang mit den tetanischen Symptomen standen. Im Gegenteil, in dem Augenblick, wo der Tetanus ausbrach, begann wieder die Regeneration der Zelle und diese Regeneration ging immer weiter, obwohl die tetanischen Symptome immer stärker wurden und die Thiere starben. Auch sind diese Veränderungen keineswegs spezifisch, da ganz ähnliche Erscheinungen sich auch mit Strychnin und mit Aalgift erzielen lassen. Es ist daher zur Zeit nicht möglich, den Tetanus als eine Folge anatomischer Veränderungen der Nervenzellen zu erklären.

Die oben angeführten Heilversuche von Behring und Knorr wurden von manchen Seiten so gedeutet, dass es sich dabei um eine Hinderung des Fortschreitens des Krankheitsprozesses und daher um eine Art rascher Immunisirung handle. Doenitz machte daher eine Reihe von Versuchen, ob das im Nervensystem schon gebundene

Tetanusgift demselben wieder durch das Heilserum entzogen werden kann, ob es also als ein wirkliches Heilmittel zu betrachten ist. Er zeigte bei Kaninchen, dass bei schwerer Tetanusvergiftung die zum Schutze gegen den Ausbruch des Tetanus nötige Serummenge in auffallend rascher Weise mit der Zeit wächst und sich binnen einer Stunde von $^1/_{1200}$ auf $^1/_{50}$ ccm. erhebt. Eine Stunde nach der künstlichen Intoxikation war also schon 24mal so viel Serum zur Verhinderung des Ausbruchs des Tetanus nötig als wenn das Serum sofort einverleibt wurde. Jedenfalls wird also das Gift schon sehr frühzeitig von dem Gewebe des Körpers gebunden und diese Bindung wird von Minute zu Minute eine immer festere, denn wäre nichts oder nur wenig gebunden, so müsste ja die grosse Menge des noch freien Giftes durch das in genügender Menge vorhandene Serum neutralisirt werden und der geringe, schon gebundene Teil des Giftes würde nicht ausreichen, um den Tod des Tieres an Tetanus herbeizuführen. Die Wirkung des Antitoxins in den späteren Zeiten können wir uns nach Doenitz nur durch Massenwirkung erklären, dadurch dass das Antitoxin zum Toxin eine so grosse Affinität besitzt, dass es dieses aus lockeren Verbindungen auszutreiben vermag, wenn es in reichlichem Überschuss vorhanden ist. Das den Geweben entrissene Gift wird dann zugleich durch das Serum neutralisirt und somit unschädlich gemacht. Das Tetanusserum kann also das Gift selbst dann dem Körper wieder entziehen, wenn dieses schon Verbindungen eingegangen hat, die sonst unfehlbar zum Tode führen, es ist daher als ein echtes Heilmittel anzusehen. Natürlich gelingt aber diese Sprengung um so schwieriger, je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. So konnten Kaninchen, die die doppelte tödliche Dosis intravenös injizirt erhalten hatten, 20 Stunden nach der Intoxikation zwar noch gerettet werden, aber sie zeigten schon leichte Krankheitserscheinungen. Wurde etwas länger mit dem Serum gewartet, 24, 25 oder 30 Stunden, so waren die Tiere nicht mehr zu retten. Günstiger waren die Resultate bei den mit Tetanussplittern infizirten Meerschweinchen. Von diesen konnten viele schon bei Beginn der ersten tetanischen Symptome gerettet werden. Allerdings waren das die am leichtesten Erkrankten, aber bei ihnen war doch schon so viel Gift an das Nervensystem gebunden, dass nachträglich noch eine Streckung des Beines auftrat, was bei Meerschweinchen eine schwere, immer mit dem Tode endende Erkrankung bedeutet.

Im allgemeinen ist also das Tetanusserum nur im Stande, das im Blute kreisende Gift zu neutralisiren, nicht aber das schon zu den Nervenelementen gelangte und dort fixirte Toxin. Seine Leistungsfähigkeit als Heilmittel ist daher eine beschränkte.

Auch im Reagenzglase lässt sich eine gewisse heilende Wirkung des Tetanusserums demonstriren. Madsen zeigte dies in einer dem Ehrlich'schen Ricinversuche (vgl. S. 42) analogen Versuchsanordnung mit Tetanolysin. Wie Ehrlich gezeigt hat, besitzt nämlich das Tetanustoxin ausser seiner spezifischen tetanus-erzeugenden Wirkung auch haemolytische Eigenschaften. Dieses Tetanolysin zeigt toxische Wirkungen in vitro gegenüber den roten Blutkörperchen, die das Gift sehr schnell binden und unter dessen Einwirkung allmählich aufgelöst werden und zu Grunde gehen. Madsen gelang es, gegen dieses Tetanolysin ein Antitoxin herzustellen, das diese Wirkung aufhob und zwar war dies auch dann noch möglich, wenn bedeutende Mengen Tetanolysin schon an die roten Blutkörperchen gebunden waren. Je längere Zeit aber nach der Vergiftung verflossen war, um so mehr bedurfte es Antitoxin. Solange ein tetanolysinvergiftetes rotes Blutkörperchen überhaupt noch lebend (nicht gelöst) war, war es dem Antitoxin noch möglich, das an die Blutkörperchen gebundene Tetanolysin diesen zu entreissen und unschädlich zu machen, also eine vollständige „Heilung" zu bewirken.

Die bei dem Tetanus der kleinen Laboratoriumstiere gemachten Beobachtungen stehen im Einklang mit denen, welche man bei der Behandlung tetanuskranker grosser Tiere, insbesondere von Pferden gemacht hat. In allen Fällen zeigte sich auch hier, dass die Heilungsmöglichkeit um so geringer wird, je weiter vorgeschritten der Krankheitsfall zur Zeit der Behandlung war, je rascher die Tetanussymptome ansteigen und je kürzer das Inkubationsstadium gewesen ist. Bei den günstig beeinflussten Fällen erfuhr das Krankheitsbild 24—48 Stunden nach der Einspritzung kaum eine Änderung und erst vom 3. Tage ab war eine Besserung zu bemerken. Die rein statistischen Ergebnisse der Erfolge des Tetanusserums sind allerdings nicht günstig. Nach einer Zusammenstellung von Arndt über die bis zum Jahre 1898 bekannt gewordenen mit Serum behandelten Pferde starben von 74 injizirten Pferden 41 und nur 33 kamen zur Heilung, doch betraf ein grosser Teil dieser Fälle bereits schwere oder komplizirte Erkrankungen; ausserdem begann die Behandlung

auch oft sehr spät; bei frühzeitiger Behandlung wären die Aussichten wohl günstigere gewesen. Jedenfalls ist zu fordern, dass die Behandlung möglichst bald nach Auftreten der tetanischen Erscheinungen begonnen werde, da die Heilungsmöglichkeit bei spontan erkrankten Pferden dieselbe ist wie bei den Laboratoriumstieren.

Man hat versucht die Schnelligkeit der Antitoxinwirkung durch intravenöse Einspritzung zu erhöhen in der Absicht, die Zeit, welche das Antitoxin braucht, um ins Blut aufgenommen zu werden, zu sparen. Doch ist der Vorzug der intravenösen Injektion noch nicht festgestellt. Von Roux wurden sehr günstige Heilresultate durch Einspritzung des Antitoxins ins Gehirn oder in das Rückenmark bei Laboratoriumstieren erzielt, doch ist dies bei grossen Tieren und beim Menschen wohl schwer durchzuführen, auch scheint der Erfolg kein besonders günstiger zu sein und die Methode wurde daher von verschiedenen Seiten als völlig nutzlos verworfen.

Für die Beurteilung der Heilwirkung beim Menschen ist die Prognose von Bedeutung, welche dem Fall nach den allgemeinen klinischen Erfahrungen zukommt. Diese Prognose hängt von der Dauer des Inkubationsstadiums, sowie von der Schnelligkeit der Entwicklung des Krankheitsbildes ab. Je kürzer die Zeit zwischen der Verletzung (der Infektion) und dem Ausbruch des Tetanus ist, um so ungünstiger sind die Aussichten auf Genesung. Bei der Schwierigkeit der Beurteilung ist es daher auch schwer die seither mitgeteilten Fälle von Heilungsresultaten richtig zu beurteilen. Es scheint, dass schwere Fälle nicht gerettet, dagegen mittelschwere und leichte vielleicht günstig beeinflusst werden. Bei der einmal ausgebrochenen Krankheit ist das Serum wirkungslos, da bei den ersten Symptomen die Intoxikation bereits stattgefunden hat, und das Serum die Störungen, die sich an den nervösen Elementen zeigen, nicht beeinflussen kann. Dagegen aber ist es wertvoll für Erkrankungen mit langsamem Gang, wo die Intoxikation allmählich fortschreitet. Nach einer Zusammenstellung Köhler's über 96 mit Tetanusserum behandelte Fälle ist zwar das Resultat prozentual etwas günstiger als früher vor der Serumbehandlung, doch lässt sich ein allgemein giltiger Modus für eine, einen Erfolg bestimmt in Aussicht stellende Anwendung des Serums nicht aufstellen. Eine Statistik über die innerhalb der ersten 2 Tage nach Ausbruch der Erscheinungen mit Serum behandelten (31) Fälle ergibt eine Mortalität von

64,5%. Die Wirkung des Tetanusserums beim Menschen ist gleichfalls selten eine unmittelbar eingreifende, meist eine allmählich sich äussernde. Mit der Länge der Inkubation wächst wie vor der Serumtherapie die Aussicht auf Erfolg. Die vor der Serumtherapie als sehr ungünstig geltenden Fälle von Tetanus puerperalis scheinen nach den bisherigen Erfahrungen günstig beeinflusst werden zu können, doch bedarf es zur Klarstellung dieser Frage noch zahlreicherer Versuche.

Jedenfalls sind die bis jetzt bekannt gewordenen Heilungserfolge bei Tieren und Menschen nicht sehr günstige, was deshalb nicht zu verwundern ist, da die Behandlung meist viel zu spät beginnt, zu einer Zeit, wo die Symptome bereits ausgesprochen sind und wo das Serum auch nach den Laboratoriumsversuchen nicht mehr wirken kann. Vom rein theoretischen Standpunkte aus betrachtet ist die Serumtherapie beim Tetanus des Menschen darum anzuwenden, weil wir wenigstens die in der Körperflüssigkeit befindliche, noch nicht gebundene Giftmenge abfangen können, ehe sie in die Zelle geht, und das vermag das Tetanusserum sicher zu leisten. Der Erfolg des Serums ist daher von der Schnelligkeit abhängig, mit der es nach Beginn der ersten tetanischen Symptome angewendet wird. Jedenfalls ist aber der von Nocard vertretenen Ansicht vollständig beizustimmen, dass der Wert des Tetanusserums als Heilmittel weit übertroffen wird von seinem Werte als Immunisirungsmittel. Hier wird es, wie wir gesehen haben, viel angewendet und mit gutem praktischem Erfolge.

Da ein Erfolg überhaupt nur dann zu erwarten ist, wenn die Behandlung vor Ablauf der ersten 36 Stunden nach Ausbruch des Tetanus vorgenommen wird, so ist es rätlich, dass in Krankenhäusern und Veterinär-Instituten das Präparat immer vorrätig gehalten wird. Der in den Tetannsfällen gewöhnlich nachzuweisende infektiöse Fremdkörper ist trotz der spezifischen Allgemeinbehandlung zu entfernen und die Wunde zu reinigen, um die fortschreitende Giftproduktion zu verhindern. Wie früher erwähnt (vgl. S. 114), wird von den Höchster Farbwerken das Serum in den Handel gebracht in Fläschchen zu je 25 ccm 10fach Tet A N also = 250 Antitoxineinheiten. Der ganze Inhalt von 2 Fläschchen (einfache Heildosis) soll alsbald nach Erkennung der tetanischen Symptome auf einmal subkutan eingespritzt werden und es empfiehlt sich nach der Ge-

brauchsanweisung, an den beiden folgenden Tagen noch die Einspritzung von je einem Fläschchen mit 250 Tet A N zu wiederholen. Bei Kindern ist nur der Inhalt eines Fläschchens à 25 ccm anzuwenden. Unter Umständen müssen noch weitere Injektionen folgen und die Behandlung ist also eine ziemlich kostspielige. Bei ganz frischen Fällen empfiehlt Behring neuerdings auf eine Einzeldosis von höchstens 200 A. E. herabzugehen. Die Höchster Farbwerke geben daher jetzt auch Dosen von je 100 A. E. ab.

Schlangengift.

Calmette machte eine grosse Reihe von Versuchen mit dem Gift verschiedener Schlangen sowie mit den Antitoxinen desselben, welche sowohl wegen ihrer wertvollen wissenschaftlichen Beiträge für die Kenntnis der Giftfestigung und der Serumtherapie als auch ihrer praktischen Bedeutung näher ausgeführt werden sollen. Calmette verschaffte sich das Gift von einer grossen Anzahl von Giftschlangen aus allen Teilen der Erde, die er teilweise im Laboratorium hielt. Hierbei stellte er fest, dass das Gift der einzelnen Schlangenarten in seiner Giftigkeit sehr verschieden war und ferner, dass die Wirksamkeit des Giftes bei ein und derselben Schlange je nach der Dauer des Fastens derselben schwankte. Je länger die Schlange nicht mehr gebissen hatte oder je länger das Fasten gedauert hatte, um so stärker war das Gift. Was die Empfänglichkeit der Versuchstiere für das Schlangengift betrifft, so zeigten sich hierbei grosse Differenzen. Meerschweinchen zeigten sich empfänglicher als Kaninchen und Hunde. Die tödliche Dosis für Meerschweinchen schwankte bei den einzelnen Schlangenarten zwischen 0,05 und 0,3 mg, bei Kaninchen zwischen 0,3 und 3 mg.

Die Versuche mit solchen tierischen Giften sind deshalb sehr einfach auszuführen, weil der Tod sehr rasch und sicher eintritt. Ausserdem ist das Schlangengift physikalischen Einflüssen (Wärme, Licht und dergl.) gegenüber viel widerstandsfähiger als die Bakteriengifte. So schädigt z. B. ein Erwärmen auf 80 bis 90° die Wirkung des Giftes gar nicht.

Für Immunisirungszwecke wurden Kaninchen und Meerschweinchen zuerst ganz schwache und dann allmählich steigende Dosen des Giftes injizirt. Auf diese Weise erhielt Calmette ein hochwirksames Serum, welches sehr grosse Mengen von Schlangengift

neutralisirte. So paralysirten 5 Tropfen eines Kaninchenserums die doppelte tödliche Dosis des Schlangengiftes vollständig. Auf dieselbe Weise wurden Esel und Pferde immunisirt, deren Serum in Dosen von $^1/_2$ ccm 1 mg Gift zerstörte. Ferner hatte dasselbe bei Tieren auch heilende Eigenschaften. Die Prüfung auf die Wirksamkeit des Serums macht C. auf die Weise, dass er zunächst bestimmt, wie viel von einem getrockneten Schlangengift nötig ist, um ein Kaninchen von 2 kg bei Injektion in die Ohrvene in 15—30 Minuten zu töten. Dann wird einem Kaninchen 2 ccm Serum und 5 Minuten darauf die festgestellte Giftmenge injizirt. Ist das Serum brauchbar, so bleibt das Tier völlig gesund. Weiter spritzt man einem zweiten Kaninchen die Giftdosis in die Ohrvene und 5 Minuten später, wenn schon Störungen der Atmung sich zeigen, 4 ccm Serum in die Blutbahn. Wenn das Serum brauchbar ist, muss das Tier in kurzer Zeit sich wieder völlig erholen. C. gibt nur Serum ab, das bei dieser Prüfungsweise in Dosen von 2 ccm immunisirt.

Alle untersuchten Schlangengifte wurden bei Zusatz von sehr schwachen Chlorkalklösungen oder von Goldchloridlösungen unwirksam. Waschungen und subkutane lokale Injektionen von Chlorkalklösung sind daher bei jeder Art von Schlangenbiss empfehlenswert. C. empfiehlt als Behandlung des Schlangenbisses Waschen der Wunde mit so frisch wie möglich hergestellter Chlorkalklösung, Abschnüren des gebissenen Gliedes oberhalb der Bissstelle und darauf rings um die Bisswunde 8—10 Injektionen von Chlorkalklösung zu je 1 ccm. Hat man antitoxisches Serum, so spritzt man 20—30 ccm unter die Bauchhaut.

Bekanntlich sind manche Tiere wie die Zibethkatze, das Schwein, der Igel gegen Schlangengift völlig unempfänglich. Das Schwein frisst sehr gerne Schlangen und man richtet dasselbe in manchen Ländern zur Vernichtung der Schlangen ab. C. fand, dass ein junges Schwein eine für einen grossen Hund sicher tödliche Dosis sehr gut ertrug; trotzdem zeigte das Schweineblutserum gegenüber dem Schlangengift keinerlei antitoxische Eigenschaften. Das Blutserum der Zibethkatzen, welche ebenfalls grosse Dosen von Schlangengift gut ertragen, hatte dagegen gewisse, wenn auch nicht starke giftparalysirende Eigenschaften. Normales Blutserum vom Menschen, Pferd, Schwein, Kalb, Rind, Kaninchen und Meerschweinchen zeigte keinerlei giftzerstörende Eigenschaften. Dagegen zeigte das Serum

von 2 Hunden die Eigenschaft in vitro Schlangengift zu zerstören.

Fraser konnte die Immunisirungsversuche Calmette's vollkommen bestätigen. Durch vorsichtige Steigerung der Giftdosen brachte er Kaninchen so weit, dass sie schliesslich das 30—50fache der Dosis letalis minima ohne Vergiftungserscheinungen vertrugen. Wurden 0,00026 g (die sicher tödliche Dosis letalis) des Kobragiftes mit dem antitoxinhaltigem Serum (Antivenene) gemischt unter die Haut gespritzt, so ergab sich, dass $^1/_{250}$ ccm pro Kilogramm des Gewichts des Versuchstieres genügten, um den Tod zu verhindern. Bei der doppelten tödlichen Minimaldosis bedurfte es dagegen 0,6 ccm, bei der 4fachen 2 ccm pro kg für denselben Zweck. Zur Heilung war 0,8—1,5 ccm Antivenene pro Kilogramm nötig, um noch eine halbe Stunde nach Injektion der Dosis letalis minima des Kobragiftes die Tiere, obwohl sich bereits die ersten Erscheinungen der beginnenden Intoxikation bemerklich machten, vom Tode zu retten.

Für die Verwendung im grossen wurden sowohl von Calmette als von Fraser Pferde immunisirt und es gelang ein bei Tieren stark wirksames Serum herzustellen. Diese Versuche haben besonders für England grosses Interesse, da in Indien jährlich etwa 20000 Menschen und über 60000 Haustiere an Schlangenbissen sterben. Die praktische Anwendung des Serums in Indien hat jedoch noch zu keinem eindeutigen Resultat geführt und namentlich ist die Zahl der angeführten Einspritzungen noch verhältnismässig klein. Nach Fraser bedarf es zur Rettung eines gebissenen Menschen 200—300 ccm seines Serums.

Von prinzipieller Bedeutung für die Serumtherapie der Schlangenbisse ist natürlich die Frage, ob die Wirkung der verschiedenen Arten der Schlangengifte eine gleichartige ist. Während Calmette dies annimmt, unterscheidet Cunningham zwei Gruppen dieser Gifte und zwar solche, die, wie das Cobragift, ihre deletären Wirkungen in erster Linie auf das Blut äussern und solche, welche, wie das Vipergift, vorwiegend auf das Centralnervensystem wirken. In diesem Falle wären natürlich zur Neutralisirung so verschiedenartig wirkender Gifte auch verschiedene Antitoxine erforderlich.

Nach Calmette wurde das von ihm hergestellte Serum angewendet bei Bissen von Naja tripudians, der schwarzen Naja von

Guinea, Bungarus coeruleus, Bothrops lanceolatus, Naja haje und es wurden trotz des verschiedenen Ursprungs der Gifte und trotz der in manchen Fällen verspäteten Serumbehandlung äusserst günstige Wirkungen erzielt. Übrigens empfiehlt Calmette sein Serum auch Skorpionengiften gegenüber und hat angeblich günstige Erfolge dabei beobachtet, obgleich das Gift der Arachniden mit den Schlangengiften durchaus nicht identisch ist. Nach Martin enthält das Gift der australischen Schlangen zweierlei toxische Substanzen: die eine derselben wird durch Erhitzen leicht zerstört, die andere, durch Filtration von der ersten trennbar, verträgt das Erhitzen gut. Calmette's Serum soll nur gegen diese zweite Giftsubstanz praeventiv und curativ wirken, nicht aber gegen die erste. Demgegenüber betont jedoch C., dass das Gift aller von ihm untersuchten Schlangen qualitativ gleichartig und nur quantitativ verschieden ist und er ist der Ansicht, dass das Serum eines Tieres, das gegen das Gift einer Schlangenart hoch immunisirt worden ist, auch gegen die Wirkung des Giftes aller anderen Schlangenarten schützt.

Fraser zeigte, dass auch die Galle der Giftschlangen im stande ist, tödliche Mengen des Schlangengiftes zu neutralisiren und es gelang ihm, aus dieser Galle ein Antidot gegen das Gift durch Alkoholfällung zu isoliren, das in Mengen von 0,01—0,07 g pro kg noch 30 Minuten nach der Vergiftung mit Kobragift die Tiere rettete, das also an antitoxischem Werte dem stärksten bis jetzt hergestellten antitoxischen Heilserum mindestens gleichwertig ist. Calmette hält jedoch diese Gallenwirkung für keine spezifisch antitoxische, sondern für eine allgemein stimulirende.

Tuberkulose.

Bei der Tuberkulose wurde anfangs Blutserum von Tieren, welche eine angeborene Immunität gegen diese Krankheit besitzen, verwendet, aber ohne Erfolg, was nicht zu verwundern ist, da natürlich immune Tiere keine immunisirende Wirkungen übertragen können. Später machten dann Héricourt und Richet, sowie Tizzoni und Centanni bei Meerschweinchen Versuche mit dem Serum künstlich durch Tuberkulineinspritzungen immunisirter Tiere.

Maragliano immunisirte grössere Tiere, insbesondere Pferde, durch Injektion langsam steigender Dosen von Tuberkulintoxin. Den Wirkungswert des so gewonnenen Tuberkuloseantitoxins kann man

nach M. am Menschen durch gleichzeitige Injektion von Tuberkulin bestimmen. Wenn man einem an Tuberkulose erkrankten Menschen Tuberkulin und Serum in genügender Quantität einspritzt, so kommt weder eine lokale noch eine allgemeine Reaktion zu stande, während eine gleiche Quantität von Tuberkulin allein eine lokale und allgemeine Reaktion hervorruft. Die Wirksamkeit des Serums wird also nach seiner Fähigkeit, die toxische Wirkung des Tuberkulins zum Schwinden zu bringen, beurteilt.

Dosen von 1 ccm Serum riefen bei Gesunden und fieberlosen Tuberkulösen keine, grössere Dosen dagegen vorübergehende Temperaturerhöhungen hervor, welche jedoch individuell verschieden stark waren.

Praktisch verwertet wurde das Serum von Maragliano und anderen italienischen Ärzten in vielen Fällen von Lungentuberkulose in den verschiedensten Stadien, von denen eine grosse Anzahl durch die Behandlung angeblich geheilt oder wenigstens gebessert wurde. Ein Erfolg zeigte sich, wie natürlich, nur in solchen Fällen, bei denen noch keine zerstörenden tuberkulösen Prozesse vorhanden sind. Kontraindikationen besitzt die Serumtherapie nach M. überhaupt keine. Sie ist in jeder Form der Lungentuberkulose angebracht; sie kann immer nützlich, nie schädlich sein. Das Körpergewicht nahm in zahlreichen Fällen während der Behandlung ausserordentlich zu. Auf die lokalen tuberkulösen Prozesse übt das Serum nach den Erfahrungen von M. einen günstigen Einfluss aus, doch nur dann, wenn keine Mischinfektion vorhanden ist.

Diesen anscheinend günstigen Resultaten steht man in Deutschland wohl mit Recht ziemlich skeptisch gegenüber, da natürlich nur auf Grund langjähriger Beobachtungen und Erfahrungen ein Urteil sich abgeben lässt.

Eingehende Versuche über das Zustandekommen und die Gewinnung eines Tuberkuloseantitoxins machte in den letzten Jahren Behring. Wie erwähnt (vergl. S. 84) gelang es ihm tuberkulöse Rinder durch Einspritzung langsam steigender Dosen eines sehr starken Tuberkulosegiftes, welches das Koch'sche Tuberkulin um ein Vielfaches übertraf, zu heilen, so dass sie schliesslich solche Giftinjektionen vertrugen, die ausreichten, um gesunde Rinder zu töten. Es gelang auf diese Weise tuberkulöse Rinder gegen eine

Dosis Gift zu immunisiren, die ungefähr dem Werte eines Liters des Koch'schen Tuberkulins entsprach, also gegen eine mehr als tausendfach grössere Dosis, als sie im günstigsten Falle bis jetzt in der Tuberkulosebehandlung des Menschen verwendet wurde. Das Blut dieser gegen solche ganz enorme Giftdosen immunisirten Rinder enthielt aber nur eben nachweisbare Mengen von Antitoxin: dasselbe war nämlich nur im stande, die sicher tödliche Tuberkulosegiftdosis für gesunde Meerschweinchen unschädlich zu machen.

Vergleicht man hiermit die bei der Diphtherie- und Tetanusimmunisirung gewonnenen Werte, so erscheint die Möglichkeit der Erlangung eines zu Heilzwecken verwendbaren Tuberkuloseserums ausserordentlich gering. Günstigere Ergebnisse für die Gewinnung eines Heilserums als bei der Verwendung von Säugetieren erzielte Ransom bei der Benutzung gewisser Vogelarten, doch haben diese Versuche bis jetzt zu keinem praktischen Resultate geführt.

Eine Reihe von weiteren Thatsachen sind dem schnellen Vorwärtskommen in der Bekämpfung der Tuberkulose durch ein spezifisches Antitoxin hinderlich. So zeigte sich, dass Phthisiker eine grosse Überempfindlichkeit gegenüber dem Serum von Pferden und Rindern besitzen und zwar nicht nur dem Tuberkuloseserum, sondern jedem Serum, auch dem käuflichen Diphtherieserum gegenüber. Jedenfalls wird nach der Ansicht von Behring noch lange Zeit vergehen, ehe wir von einer praktisch brauchbaren Serumtherapie der Tuberkulose werden reden können.

Man könnte theoretisch überhaupt an einer Möglichkeit der Tuberkulosebehandlung durch ein Antitoxin zweifeln, da wir ja bei dieser Krankheit überhaupt keine natürlich erworbene Immunität kennen. Aber es existiren nach R. Koch doch Andeutungen dafür, dass auch bei Tuberkulose unter bestimmten Bedingungen eine Art Immunisirung eintritt.

Die Existenz eines Tuberkuloseantitoxins wurde bei Versuchstieren von Behring und Knorr konstatirt. Der Nachweis geschah in der Art, dass man Meerschweinchen in einem bestimmten Stadium der tuberkulösen Erkrankung sicher tödliche Tuberkulindosen zum Teil mit, zum Teil ohne Serum unter die Haut spritzte. Blieben dann die Seruntiere alle am Leben, während alle Kontrolltiere in kurzer Zeit starben, so galt das als ein Beweis für die Anwesenheit von Antitoxin im Serum. Für ein solches Experiment, sowie für

die Herstellung eines Tuberkulose-Heilserums ist es natürlich notwendig, den Wert des Tuberkulosegiftes genau zu bestimmen und zu kennen.

Botulismus.

Van Ermengem, sowie Brieger und Kempner stellten aus den Kulturen des bei Fleischvergiftungen gefundenen Bac. botulinus ein Gift dar, das dem Diphtherie- und Tetanusgift an die Seite zu stellen ist. Marinesco, sowie Kempner und Pollack konstatirten am Nervensystem von Tieren, die mit dem Botulismustoxin vergiftet waren, eigentümliche Veränderungen, insbesondere Zerfall der grossen Vorderhornzellen.

Kempner gelang es, bei Ziegen durch Einspritzung steigender Mengen von filtrirten oder abgetöteten Bouillonkulturen des B. botulinus ein Serum zu erhalten, das einen 100000fachen Immunisirungswert gegenüber einer Giftmenge hatte, welche Meerschweinchen von 250 g Gewicht innerhalb 2 Tagen sicher tötete. Dieses Serum hob nicht nur die Wirkung gleichzeitig eingebrachten Giftes auf, sondern es wirkte auch prophylaktisch gegen eine spätere Vergiftung. Ausserdem hatte dasselbe bei Meerschweinchen noch 24 Stunden nach der Giftinjektion bei bereits deutlich vorhandenen Vergiftungserscheinungen eine ausgesprochene heilende Kraft. Die Wirkung des Serums liess sich auch mikroskopisch durch die Untersuchung des Rückenmarks feststellen. Während die vergifteten Meerschweinchen, wie erwähnt, einen Zerfall der grossen Vorderhornzellen zeigten, blieben diese bei der gleichzeitigen Injektion von Serum und Gift, sowie bei vorausgeschickter Seruminjektion und nachfolgender Vergiftung vollständig intakt. Bei den Heilversuchen wurde das Serum 3—24 Stunden nach der Intoxikation injizirt. Sämtliche Tiere blieben am Leben. Bei Kontrolltieren, welche gleichzeitig vergiftet, aber nicht mit Serum behandelt, sondern getötet wurden, sobald bei den entsprechenden Versuchstieren die Antitoxinbehandlung begann, zeigten sich die Veränderungen der Nervenzellen nach 20stündiger Einwirkung des Giftes. Bei den 20 Stunden nach der Vergiftung mit Serum behandelten Tieren waren noch 4 Tage später deutliche Degenerationserscheinungen nachzuweisen. Einige Wochen nach Beginn der Antitoxinbehandlung fanden sich keine veränderten Nervenzellen mehr.

Aus den Versuchen ist zu entnehmen, dass dieses Serum das 9 Stunden vorher eingespritzte Gift zu binden vermag und ein 24 Stunden vorher vergiftetes Tier rettet, auch wenn die Nervenzellen bereits erkrankt sind. Es scheinen also hier die Veränderungen der Nervenzellen nach der Serumbehandlung sich wieder zurückbilden zu können.

B. pyocyaneus-Infektion.

Während die seither beschriebenen Serumarten antitoxisch wirken, gibt es eine Reihe baktericid wirkender Sera, die zwar für die Praxis empfohlen und auch verwendet wurden, doch darf man den danach erzielten Resultaten zum Teil wohl mit Recht noch skeptisch gegenüberstehen. In manchen Fällen wie z. B. bei der Cholera ist ein solches Serum sogar direkt schädlich. Über die Ursachen dieser unsicheren Wirkungen hat uns Wassermann durch seine Versuche mit dem B. pyocyaneus einen Einblick verschafft. Man ist nämlich bei dieser Bakterienart im stande, je nach dem Vorgange des Immunisirens im Serum antitoxische oder rein baktericide Kräfte zu erhalten. Wassermann konstatirte ferner die Thatsache, dass, sobald das Serum gegen das Gift wirksam war, es stets auch gegenüber den lebenden Keimen Schutz gewährte. Umgekehrt schützte aber das Pyocyaneusserum, das rein baktericid, also gegenüber den lebenden Keimen wirksam war, damit nicht gegen das Gift.

Das baktericide Serum erhielt W. durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit lebenden Pyocyaneusbacillen, das antitoxische durch Vorbehandlung mit dem von diesen Bacillen ausgeschiedenen Toxin. Doch zeigte sich, dass der Schutz gegen Gift schwerer zu erzielen ist als gegen lebende Kultur; ganz ähnlich ist dies auch bei der Diphtherie. Während das antitoxische Serum im stande war, schwer vergiftete Tiere zu retten, und zwar noch zu einer Zeit, wo die Tiere bereits schwer krank und die Hälfte der seit der Intoxikation bis zum Eintritt des Todes nötigen Zeit bereits verflossen war, waren die Heilresultate mit dem baktericiden Serum weit ungünstiger. Hier konnte nur das Tier, das etwa eine Stunde nach der Infektion in Behandlung genommen wurde, noch gerettet werden, alle späteren, auch wenn sie nur die leichtesten Krankheitserscheinungen zeigten, erlagen der fortschreitenden Infektion. Dass etwa nicht eine zu geringe Dosis des verabreichten Serums die Ursache des unaufhaltsamen

Infektionsfortschrittes war, ging daraus hervor, dass die an der Pyocyaneusinfektion gestorbenen Meerschweinchen noch einen starken Überschuss baktericiden Serums in sich hatten. Offenbar liess also nicht der Mangel an baktericiden Substanzen die Heilung nicht zu stande kommen, sondern der infizirte Organismus konnte die im Überschuss vorhandenen baktericiden Kräfte des Serums nicht mehr verwerten (aktiviren), während das gesunde Tier dies vermochte.

Heilversuche mittelst eines Serums, das gleichzeitig antitoxische und baktericide Substanzen enthielt, ergaben gegenüber der Infektion mit lebenden Pyocyaneuskulturen gleichfalls ungünstige Erfolge. Es können also gegenüber der Intoxikation leichter und länger Heilresultate erzielt werden, als gegenüber der Infektion und die antitoxischen Kräfte des Immunserums scheinen im vergifteten Organismus leichter ihre Wirkung gegenüber dem Toxin ausüben zu können, als die spezifisch baktericiden Substanzen im infizirten Tier gegenüber den Bakterien. Von Bedeutung ist es aber, dass die Tiere, welche die baktericiden Stoffe des Pyocyaneusserums nicht mehr verwerten konnten, eine andere Art bakteriolytischer Schutzkörper z. B. die der Cholera trotzdem noch zur Heilung verwerten konnten. Bei der Infektion mit B. pyocyaneus war also eine Unfähigkeit des Organismus, die Schutzstoffe zu verwerten früher vorhanden als bei Cholera; es tritt also je nach der Infektion mit verschiedenen Bakterien die spezifische biologische Funktionsveränderung zu verschiedener Zeit auf, was für die Frage einer Serumtherapie mittelst baktericid wirksamer Substanzen von Wichtigkeit ist.

Offenbar gibt also die Therapie der Intoxikation mittelst eines antitoxischen Serums bedeutend bessere Resultate als die der Infektion mittelst baktericiden Serums. Der Immunisirungswert eines Serums erlaubt ferner noch keinen Rückschluss auf den Heilwert eines Serums. Um so bedauerlicher ist es, dass nach den günstigen Erfolgen des Diphtherie- und Tetanusserums Serumarten gegen alle möglichen Krankheiten nach einem Immunisirungsschema hergestellt und ohne die so notwendigen exakten Heilversuche sofort an Menschen versucht und verbreitet wurden.

Pest.

Mit einem in der früher beschriebenen Weise von Pferden gewonnenen Pestserum machte Yersin bei der in Canton und in Amoy

im Sommer 1896 herrschenden Pestepidemie Heilversuche am Menschen, und zwar in Canton bei 3 Pestkranken, in Amoy bei 23, zum Teil sehr schweren Fällen. Von diesen insgesamt 26 mit Serum behandelten Kranken starben 2, so dass also die Mortalität nur 7,6 % war, während dieselbe sonst bei dieser Epidemie zwischen 80—90 %, auf die Erkrankten berechnet, betrug.

Weit ungünstiger waren die Resultate bei der im Jahre 1897 in Indien ausgebrochenen Pestepidemie. Von 141 in Bombay und Cutch-Mandvi mit Serum behandelten Pestkranken starben 49 %. Der grosse Unterschied in der Sterblichkeit der Serumbehandelten bei der Epidemie in China und der in Indien lässt sich nach Yersin dadurch erklären, dass bei der letzteren nur sehr schwaches Serum angewandt wurde. Dasselbe stammte aus dem von Yersin geleiteten Laboratorium in Nha-Trang (Annam) und zwar von Pferden, die nur kurze Zeit immunisirt worden waren. Um Mäuse gegen eine nachfolgende Pestinfektion zu schützen, brauchte es $^1/_4$, ja sogar $^1/_2$ ccm Serum, während das Pariser Präparat, wie früher (S. 117) erwähnt, schon in einer Menge von $^1/_{10}$ ccm wirksam war. Von 13 Kranken, die mit diesem Pariser Serum behandelt worden waren, starben nur 38 %. Ausserdem ist Yersin mit der Gesamtsterblichkeit von 49 % nicht unzufrieden, da dieselbe in derselben Zeit bei nicht Behandelten eine weit höhere war; so starben z. B. in Cutch-Mandvi in der Zeit vom 27. April bis 15. Mai von 685 Pestkranken 549 = 80 %. Einzelne Fälle zeigten angeblich eine deutliche Besserung des klinischen Verlaufs unter der Serumbehandlung. Bei einer im 4. Monate graviden Parsifrau, die unter sehr schweren Allgemeinerkrankungen und hohem Fieber (40,6°) erkrankt war und erst am 3. Tage zur Behandlung kam, konnte durch Injektion von 110 ccm des Pariser Serums ein deutlicher Heilerfolg beobachtet werden; nach jeder Injektion besserte sich das Allgemeinbefinden sichtlich.

Wyssokowitch und Zabolotny berichten gleichfalls über eine deutliche Einwirkung des Serums auf die Krankheitssymptome (Fieber, Somnolenz, Delirien). Die Mortalität betrug nach ihren Erfahrungen 40 % (sonst 80 %), doch ist dabei zu berücksichtigen, dass die Eingeborenen erst sehr spät, am 3.—5. Tage der Erkrankung, in die Spitäler gehen und die Serumeinspritzung in diesen späten Stadien von vornherein weniger Aussicht bietet, als bei frühzeitiger Behandlung. Auf die Pestpneumonie hatte das Serum gar

keinen Einfluss und zwar wahrscheinlich wegen des dabei häufig gleichzeitigen Vorhandenseins von Pneumonie- und Streptokokken.

Auch die deutsche Pestkommission hatte Gelegenheit, eine Reihe mit Serum behandelter Fälle in Bombay genauer zu beobachten; im ganzen waren es 26 Kranke im Alter von $1\frac{1}{2}$—60 Jahren, davon starben 13, also etwa 50 % zwischen dem 1. und 17. Krankheitstage; alle litten an einfacher Drüsenpest und befanden sich (mit einer Ausnahme) am 1. oder 2. Krankheitstage. Trotz des relativ niedrigen Mortalitätsverhältnisses, das für die Serumbehandlung sprechen könnte, ist das günstige Resultat nur ein scheinbares. Es wurden nämlich nur frische, unkomplizirte Fälle zur Serumeinspritzung gewählt, die am 1. oder 2. Krankheitstage in das Spital kamen und von vornherein eine nicht zu schlechte Prognose gestatteten. Nach dem Urteil der beteiligten Ärzte würden die so ausgewählten Kranken auch ohne die Serumbehandlung vermutlich dieselbe günstige Genesungsziffer gehabt haben. Von einer Wirkung des Serums auf das subjektive Allgemeinbefinden war wenig zu beobachten. Objektiv war manchmal ein Abfall der Fiebertemperatur und öfters eine günstige Beeinflussung der Pulsspannung und der Pulsfrequenz zu beobachten. Doch fand sich die Art und Dauer des Rekonvalescenz bei den mit Serum behandelten Kranken wie bei den unbehandelten in weitesten Grenzen schwankend.

Eine Ergänzung zu diesen, teilweise weit auseinandergehenden Erfahrungen bilden die Versuche an Tieren, die besonders von der deutschen und der russischen Pestkommission in grösserem Massstabe in Bombay ausgeführt wurden. Zu den Heilversuchen mit Serum wurde eine Rasse von Affen benützt, die nicht besonders empfänglich für die Pestinfektion waren. Wurden die Tiere mit $\frac{1}{4}$ Öse Pestkultur, d. h. einer eben noch tödlich wirkenden Dosis infizirt und 10 ccm Serum sofort darnach gegeben, dann erkrankten die Affen nur leicht und für eine kurze Zeit. 6 Stunden nach geschehener Infektion wirkte das Serum noch so, dass die Tiere zwar schwerer erkrankten, aber unter Abscessbildung zur Heilung gelangten. Nach 12 Stunden verhielt es sich ebenso. Nach 24 Stunden war die Erkrankung schon sehr schwer. Wurde das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier bereits schwer krank war, gegeben, so trat meist der Tod in derselben Zeit ein, wie bei den nicht behandelten Kontrolltieren. Bei einem Tier, dem

erst 48 Stunden nach der Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis Pestkultur 10 ccm Pestserum injizirt worden waren, wurde die Serumbehandlung fortgesetzt; es erhielt in den folgenden Tagen noch 3 ebenso grosse Dosen Serum und wurde dadurch bis zum 10. Tage, an welchem es seiner Krankheit erlag, hingehalten, während das Kontrolltier bereits am 3. Tage gestorben war. Das Tier war sehr stark abgemagert und starb an Marasmus. Bei der Sektion fanden sich keine Zeichen von frischer Pest mehr, in der kaum vergrösserten Milz waren nur mit grosser Mühe ganz vereinzelte Pestbacillen mikroskopisch zu entdecken. Man ist also hier berechtigt, trotz des Ausgangs in Tod von einem gewissen Heileffekt des Serums zu sprechen. Allerdings war auch die Menge des verwendeten Serums (40 ccm für ein etwa $2^1/_2$ kg schweres Tier) eine ganz enorme. Wollte man solche Quantitäten bei einem Menschen von 60 kg verwenden, so bedürfte es nahezu ein Liter Serum.

Jedenfalls hat das Pestserum beim Tiere gewisse kurative Eigenschaften und zwar sind dieselben um so stärker und deutlicher ausgesprochen, je früher die Serumbehandlung erfolgt. Ist der Krankheitsprozess schon zu weit vorgeschritten, so sind die Aussichten sehr schlecht. Aus den Versuchen am Tiere darf übrigens nicht ohne weiteres auf die Wirkung beim Menschen geschlossen werden, welcher offenbar verhältnismässig leicht infizirt wird und für sehr geringe Mengen des Infektionsstoffes zugänglich sein muss. Von Bedeutung hierfür ist die Beobachtung, dass bei einer anderen, für die Pest sehr empfänglichen Affenrasse, den grauen Affen, die Resultate mit dem Serum vollständig negativ waren. Allerdings ist zu bedenken, dass wir noch im Beginn dieser Behandlungsmethode stehen und das bis jetzt verwendete Serum noch sehr schwach war. Es ist immerhin möglich, dass bei der Benutzung von stärker wirksamem Serum, dessen Herstellung sicher nur eine Frage der Zeit ist, die Resultate besser werden. Zu einem sicheren Urteil über den Wert der Serumbehandlung beim Menschen wird es jedenfalls noch weiterer Beobachtungen an einer noch grösseren Reihe von Pestkranken bedürfen.

Das Pestserum wirkt jedenfalls nach seiner ganzen Herstellungsart hauptsächlich spezifisch baktericid, ähnlich wie das Cholera- und Typhusserum. Wie wir früher gesehen haben, besitzt dasselbe deutliche agglutinirende Wirkungen, die jedoch nicht immer mit den immunisirenden Effekten parallel gehen. Serumproben, die im Reagenz-

glase deutliche Agglutination zeigen, können im Tierkörper sich gegen die Pestinfektion als unwirksam erweisen und umgekehrt.

Roux ist, wie erwähnt, der Ansicht, dass das Pestserum auch antitoxisch wirkt und zwar soll je nach der Art der Herstellung (Verwendung von lebenden Kulturen oder von abgetöteten) der Grad der Antitoxinwirkung verschieden sein. Markl, der aus alten Bouillonkulturen von Pestbacillen ein lösliches Gift bekommen hat, hofft durch gleichzeitige Injektion von Pestbacillenleibern und diesen gelösten Pesttoxinen ein gleichzeitig antitoxisch und baktericid wirkendes Serum zu gewinnen. Doch ist bei einer Krankheit wie die Pest, wo das infektiöse Moment so sehr das toxische überwiegt, viel mehr Wert zu legen auf Mittel, welche im Organismus die Krankheitskeime vernichten als auf Unschädlichmachung der nur schwach entwickelten Toxine derselben.

Streptokokken-Infektion.

Nachdem von mehreren deutschen Forschern, wie Behring, v. Lingelsheim, Petruschky u. a. Immunisirungsversuche gegen Streptokokken-Infektion an kleinen Versuchstieren mit wenig befriedigendem Resultat gemacht worden waren, teilte Marmoreck im Jahre 1895 mit, dass es ihm gelungen sei, anfänglich bei Kaninchen, später auch bei grösseren Tieren, insbesondere Pferden, ein Antistreptokokken-Serum zu erhalten. Bald darauf kamen eine Reihe von Mitteilungen, insbesondere von französischer Seite, über günstig verlaufene Behandlungsversuche am Menschen.

Der Vorgang der Immunisirung besteht in der subkutanen Einverleibung zunächst schwacher Dosen eines für Kaninchen äusserst virulenten Streptokokkus und in der Wiederholung der Einspritzungen, wenn das Tier wieder hergestellt ist. Man vermehrt dabei in stets steigender Dosis die eingespritzte Menge, sodass jede Inokulation von einer mächtigen Reaktion gefolgt ist. Um wirksames Serum zu erzielen, ist auch hier notwendig, starke Reaktionen zu erzeugen. Ein Pferd, welches im ganzen 600 ccm Kultur erhalten hatte, lieferte ein sehr wirksames Serum. Hat ein Tier einen genügenden Grad von Immunität erreicht, so wird das Blut einige Wochen nach dem völligen Verschwinden der Reaktion entnommen. Die Schutzkraft des Serums wird bemessen nach der Menge, die nötig ist, um ein Kaninchen von 1500—1800 g gegen die zehnfach tödliche Menge des Mikroben

zu schützen, sofern es das Serum 12—18 Stunden vor der Impfung erhalten hat. Auf diese Weise berechnet hatte Marmoreck bei seinen Versuchen ein Serum zur Verfügung, welches Kaninchen in der Menge von 0,2 ccm vor der sofort tödlichen Infektion, d. i. $^1/_{1000000}$ ccm, schützte.

Um ein bereits krankes Tier zu heilen, bedarf es weit mehr Serum. 1 ccm Serum rettete ein Kaninchen, welches 3 Stunden vorher eine zehnfach tödliche Dosis erhalten hatte; 5 ccm heilten ein anderes Kaninchen, das seit 5 Stunden bereits infizirt war. Wiederholte Gaben von 5 ccm in je 6stündigen Zwischenräumen einverleibt retteten noch Kaninchen, welche eine einzige Dosis des Heilserums nicht geheilt hatte.

Auch Bordet konnte die immunisirende Wirkung des Marmoreck'schen Serums bestätigen. Im Reagenzglase hatte dasselbe keine baktericide oder abschwächende Wirkung, dagegen eine ganz geringe agglutinirende. Die Injektion von 10 ccm des Serums verlieh dem Blut eines Kaninchens keine baktericiden Eigenschaften. Dagegen ist das Steptokokkenserum nach Bordet im stande, innerhalb des Tierkörpers die Vernichtung der Bakterien zu befördern. Während unbehandelte Kaninchen nach intravenöser Injektion virulenter Kultur bei der Sektion stets zahlreiche Streptokokken im Blute aufwiesen, war die Zahl der Bakterien bei Tieren, die durch vorhergehende subkutane Serumimpfung einen gewissen Schutz erhalten hatten, unter sonst gleichen Bedingungen eine weit geringere. B. glaubt, dass die Vernichtung der Streptokokken nach intravenöser Injektion bei passiv immunisirten Tieren wesentlich mit Hilfe der Phagocytose zustande kommt.

Aronson und namentlich Petruschky, welche das Marmoreck'sche Serum an Kaninchen in eingehenden Versuchen nachprüften, fanden keine Spur einer Schutzwirkung. Der letztere Autor machte zugleich auf eine Fehlerquelle aufmerksam, welche von Marmoreck und anderen Forschern nicht beobachtet worden war. Es gibt nämlich für Streptokokkenkulturen, sowohl für höchst wie für wenig virulente, keine Tierspecies und keine Applikationsweise, die es uns gestattet, die Dosis letalis minima mit annähernd der Sicherheit zu bestimmen, wie es z. B. bei der intraperitonealen Injektion von Cholera- und Typhusbacillen beim Meerschweinchen gelingt. Der Grund hierfür liegt ausser den Virulenzänderungen desselben

Streptokokkenstammes in verschiedenen Kulturen hauptsächlich in einer verschiedenen Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tierindividuen, deren Ursache uns vollkommen unbekannt ist. Es kann ein Tier reaktionslos das 10—1000fache derjenigen Streptokokkendosis vertragen, an welcher ein gleich schweres Tier septikämisch zugrunde geht. Ausserdem hat Marmoreck bei seinen Bestimmungsversuchen solche Verdünnungen der Streptokokkenkultur ($^1/_{1000000}$ ccm) gewählt, dass wahrscheinlich in der betreffenden Dosis überhaupt kein Streptokokkus mehr enthalten war.

Die Prüfung des Antistreptokokken-Serums auf seinen Immunisirungswert ist also mit ganz bedeutenden Schwierigkeiten verknüpft, sodass die positiven Erfolge nichts weniger als beweisend anzusehen sind.

Mit dem Marmoreck'schen Serum wurden namentlich in Frankreich zahlreiche klinische Versuche, insbesondere bei Fällen von Erysipel und puerperaler Sepsis angestellt und angeblich eine Beeinflussung der Temperatur und der lokalen Erscheinungen beobachtet. Doch vermisst man bei diesen Erfolgen bei näherem Zusehen einen in unzweideutiger Weise auf das Serum zu beziehenden Effekt, z. B. prompt nach der Injektion eintretenden Temperaturabfall. Statistisch würde sich aber, wenn man die Unsicherheit der Prognose gerade bei Erysipel und Puerperalfieber bedenkt, erst aus einer sehr grossen Reihe von Fällen etwas folgern lassen. Bei letzterer Erkrankung hatten sich zudem die Autoren fast durchweg den Nachweis erspart, dass dieselbe wirklich auf Streptokokken beruhe. Noch zweifelhafter werden die in der Litteratur mitgeteilten Erfolge durch die Thatsache, dass das Mamoreck'sche Serum nicht einmal bei prophylaktischer Injektion gegen Impf-Erysipel schützte (Koch und Petruschky).

Von prinzipieller Bedeutung für das Streptokokken-Serum ist es aber, dass ein bestimmtes Serum nur gegen bestimmte Vertreter des Streptokokkus wirksam ist. Wenn auch neuerdings von den meisten Forschern eine Unität der verschiedenen Streptokokken angenommen wird, so ist doch ziemlich sicher, dass ein solches Serum nur gegen den Streptokokkenstamm, mittelst dessen es gewonnen, nicht aber gegen andere Streptokokken Schutz gewährt.

Denys und seine Schüler suchten diesem Missstand dadurch abzuhelfen, dass sie die Serum liefernden Tiere mit mehreren Strepto-

kokkenformen immunisirten (polyvalentes Serum); dasselbe hat auch experimentell und klinisch angeblich bessere Resultate erzielt. Eine praktische Bedeutung ist jedoch nach v. Lingelsheim auch diesem Serum nicht zuzuerkennen, da wir vorderhand über die Unterschiede im pathogenen Verhalten bei den gegenüber einer bestimmten Immunität sich verschieden verhaltenden Streptokokken keineswegs unterrichtet sind. Für die Verwertung des Serums am Menschen muss man sich weiter klar machen, dass die bisherigen Sera mit tierpathogenen Streptokokken hergestellt sind, die nach allen neueren Erfahrungen nicht menschenpathogen sind, bezw. durch die energische Tierpassage geworden sind. So erwies sich der von Marmoreck zur Erzeugung seines Serums benutzte, für Kaninchen in einer Menge von $^1/_{1\,000\,000}$ ccm tödliche Streptokokkus für Menschen nicht pathogen (Petruschky).

Tavel verwendete aus diesen Gründen nur solche Streptokokkenarten zur Immunisirung von Pferden, die bei Menschen recht virulent waren und zwar, um gleichfalls ein möglichst polyvalentes Serum zu erhalten, zahlreiche Arten von beim Menschen gewonnenen Streptokokken. Mit Absicht wurde jede Tierpassage vermieden und die Virulenz nur durch Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden erhalten. Klinische Erfahrungen sind mit diesem Serum noch nicht in grösserem Umfange gemacht worden.

Jedenfalls sind die bis jetzt beim Menschen gemachten angeblichen günstigen Wirkungen des Streptokokkenserums noch keineswegs einwandsfrei. Auch die Aussichten eines späteren Erfolges etwa durch ein hochwertiges Serum sind durch die Untersuchungen Neufeld's ziemlich gering; es zeigte sich nämlich, dass das Blut von Menschen, die von einer Streptokokkenerkrankung genesen sind, keine schützenden Wirkungen, sogar nicht einmal gegen den aus ihrem eigenen Blute gerichteten Streptokokkus besitzt. Es ist also wenig Aussicht vorhanden, künstlich bei Tieren das zu erzielen, was die Natur bei Heilung des erkrankten Menschen nicht erreicht, nämlich die Anhäufung von Streptokokkenschutzkörpern im Blute.

Cholera.

Wie früher beschrieben, gelingt es durch Vorbehandlung mit abgetöteten Cholerakulturen bei Tieren ein Serum zu erhalten, das spezifisch bakteriolytische und agglutinirende Eigenschaften besitzt

und daher für differentialdiagnostische Zwecke von grosser Bedeutung ist. Wie wir ferner gesehen haben, besitzt ein auf diese Weise hergestelltes Serum, wenn es auch noch so wirksam ist, keine sicheren antitoxischen Wirkungen, wenigstens keine stärkeren als das normale Serum.

Es frägt sich nun, was wir für die Therapie der Cholera von der Anwendung eines Serums erwarten dürfen, das reich an spezifisch baktericiden Substanzen, aber ohne spezifische Wirkung auf die Choleravergiftung ist. Wie wir wissen, besitzen Menschen nach dem Überstehen eines Choleraanfalles diese baktericiden Körper in ihrem Blute. Die Anwesenheit derselben muss also etwas zu thun haben mit der Spontanheilung der Cholerainfektion und mit der sich darnach ausbildenden Choleraimmunität. Die Prüfung des Serums von Cholerarekonvalescenten ergab ein Titre von 0,01; das von Pfeiffer erhaltene Ziegenserum würde somit 100mal wirksamer sein. Es gelingt daher durch Injektion nicht allzugrosser Quantitäten (50 ccm) dieses hochwertigen Ziegenserums normalen Menschen ebensoviel spezifische Choleraantikörper zu übertragen wie sich durchschnittlich im menschlichen Blute während der Cholerarekonvalescenz nachweisen lassen.

Während aber ein solches Serum im stande ist, in minimalsten Mengen andere Tiere gegen eine Infektion mit Choleravibrionen zu schützen, ist es einige Zeit nach der Infektion selbst in grössten Mengen gegeben nicht im stande, sobald erst einigermassen ausgesprochene Krankheitserscheinungen aufgetreten sind, den Tod der Tiere aufzuhalten. Im kranken Organismus verliert das Serum nach einer gewissen Zeit die Fähigkeit, die lebenden Krankheitserreger abzutöten. Der infizirte Körper vermag also die im Überschuss vorhandenen baktericiden Kräfte des Serums nicht mehr zu verwerten. Wie R. Pfeiffer zeigte, gelingt es noch $^1/_2$ Stunde nach der intraperitonealen Infektion mit 1 Öse Cholerakultur mit sehr geringen Mengen des Choleraserums eine vollständige und rasch eintretende Auflösung der im Peritoneum lebhaft schwärmenden Choleravibrionen, also eine wirkliche Heilung beim Meerschweinchen zu erzielen. Auch nach $1^1/_2$ Stunden genügten relativ geringe Mengen des hochwirksamen Serums, um in 50 Minuten den Bauchhöhleninhalt zu sterilisiren; trotzdem geht das Meerschweinchen zu grunde, weil durch die $1^1/_2$ Stunden lange ungestörte Vermehrung der Cholerabakterien

schon so viel Giftstoffe entstanden waren, dass bei der Auflösung der Vibrionen der letale Ausgang durch die Intoxikation mit den Bakterienkörpergiften unvermeidlich war. Wurde erst nach $2^1/_2$ Stunden auch die 10fach höhere Serumdosis injizirt, so traten doch nur Spuren baktericider Vorgänge ein. Hier ist also die Fähigkeit des Organismus, die baktericiden Substanzen zu verwerten, aufgehoben.

Für die Verwendung des Choleraserums beim Menschen zu therapeutischen Zwecken sind also schon von vornherein bei dem raschen Verlauf der Krankheit gewisse Grenzen gezogen. Bei ausgebildeten, schweren Fällen ist ein günstiger Einfluss nicht zu erwarten; es ist sogar zu befürchten, dass das Serum durch die rasche Zerstörung der Vibrionen, durch das dabei eintretende Freiwerden der intracellulären Giftstoffe und durch die Resorption dieser Gifte direkt schädlich wirken könnte. Vielleicht günstiger wären die Erfolge bei solchen Personen, welche schon infizirt sind, aber noch keine oder erst beginnende Symptome darbieten. Hier könnte es gelingen, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten oder die Prodromalerscheinungen zur raschen Heilung zu bringen.

Der Wirkungskreis des Choleraserums ist also auch im günstigsten Falle ein sehr eng begrenzter und die Aussichten einer solchen Behandlung sind von vornherein weit ungünstigere als bei dem Diphtheriesernm. Da aber die Cholera keine bei uns endemische, sondern eine Tropenkrankheit ist, welche unter unseren klimatischen Verhältnissen nur vorübergehend die Bedingungen für ein üppiges Gedeihen findet, so erscheint die Bedeutung einer spezifischen Serumtherapie für die Bekämpfung der Cholera sehr untergeordnet gegenüber den relativ einfachen und erprobten prophylaktischen Massnahmen, welche R. Koch angegeben hat.

Einige Versuche, cholerakranke Menschen mit Blutserum von Menschen, die die Krankheit durchgemacht hatten, zu behandeln, ergaben keine eindeutigen Resultate.

Ob die Erfolge mit dem von Behring und Ransom, sowie von Taurelli und Salimbeni hergestellten antitoxisch wirkenden Choleraserum (vgl. S. 119) bessere sind, ist nach der Ansicht Pfeiffer's sehr zweifelhaft und erst abzuwarten. Praktisch ist dasselbe noch nicht verwertet worden.

Typhus.

Bei dem langsameren Krankheitsverlauf des Abdominaltyphus liegen die Aussichten für den Erfolg einer spezifischen Behandlung für diese Krankheit günstiger als für die Cholera.

Schon früher war man zu der Ansicht gelangt, dass der Tod der Versuchstiere nach Einverleibung von Typhusbacillen als die Folge einer Intoxikation zu betrachten sei. Ferner hatte sich gezeigt, dass das Blutserum künstlich immunisirter Tiere auch bei typhusinfizirten Tieren Schutz- und Heilwirkung ausübe. Stern machte Versuche mit dem Serum von Menschen, welche Abdominaltyphus überstanden hatten. Unter 15 Fällen übte 9mal die gleichzeitige Injektion von Serum neben einer sicher tödlichen Injektion von Typhuskultur bei Mäusen und Meerschweinchen eine schützende Wirkung. Das Blutserum von Menschen, die an Typhus gestorben waren, erwies sich noch wirksamer als dasjenige von Typhusrekonvalescenten, während das Serum von Menschen, welche nie an Typhus erkrankt waren, selten und nur in grossen Mengen eine Wirkung entfaltete.

Beumer und Peiper machten Untersuchungen über die immunisirende und heilende Wirkung eines von künstlich gegen Typhus immunisirten Hammeln erhaltenen Serums. Zur Gewinnung des Serums wurden zwei Hammel benutzt, welchen während 3 Monate in 3—14tägigen Zwischenpausen abgetötete Typhusbouillonkultur verschiedenen Alters subkutan injizirt wurde. Die Injektionen wurden wiederholt, sobald sich die Tiere von dem vorherigen Eingriff erholt hatten. Die Abtötung der Typhuskulturen ohne Schädigung der giftigen Eigenschaften wurde durch einstündiges Erwärmen auf 55 bis 60° erreicht. Das Serum zeigte bei Mäusen und Meerschweinchen deutliche immunisirende Eigenschaften. So genügte bei Mäusen bereits $^1/_2$—1 Tropfen, um die Tiere vor der sicher tödlichen Dosis zu schützen. Ausserdem hatte die Injektion von Serum selbst noch 4 Stunden nach der Infektion eine heilende Wirkung. Beim Menschen hatte jedoch die Anwendung dieses „antitoxischen" Serums nach den Versuchen von Börger keine therapeutischen Erfolge.

Klemperer und Levy benutzten zur Gewinnung von antitoxischem Serum die von Natur gegen Typhusbacillen ziemlich resistenten Hunde. Dieselben erhielten intraperitoneal gleich von vorn-

herein ziemlich grosse Mengen von unveränderter Typhusbouillonkultur injizirt, ohne irgendwie ernstlich krank zu werden. Versuche an Mäusen ergaben, dass ein solches Hundeserum Tiere gegen Typhusbacillen zu immunisiren und, eine Zeit lang nach der Infektion gegeben, auch zu heilen vermag. Nachdem sich das Serum in Mengen von 5 ccm und noch grösseren Dosen vollkommen unschädlich erwiesen hatte, wurden 5 Patienten mit demselben behandelt. Jedem derselben wurde an 3 aufeinander folgenden Tagen jedesmal 20 ccm, im Ganzen also 60 ccm subkutan injizirt, ohne dass irgend welche nachteilige Folgen, weder Exantheme noch Albuminurie, beobachtet wurden. Die 5 Kranken fanden sich sämtlich in der ersten Woche der Erkrankung. Die Fälle verliefen als leichte Typhen; gewöhnlich am 3. Tage nach der ersten Injektion begannen die morgendlichen Remissionen und gegen Ende der 2. oder 3. Woche trat Fieberlosigkeit ein. In einem Falle trat 8 Tage nach Aufhören des Fiebers ein ebenfalls leichtes Recidiv auf.

Natürlich kann aus diesen wenigen Fällen kein Schluss auf die Wirksamkeit des so gewonnenen, angeblich antitoxisch, in der That baktericid wirkenden Serums gezogen werden. Für eine einigermassen sichere Beurteilung der Wirkung bedürfte es einer eingehenden und umfassenden Beobachtungsreihe. Das von R. Pfeiffer durch Vorbehandlung mit abgetöteten Typhuskulturen hergestellte Typhusserum wirkt, wie wir gesehen haben, ausschliesslich baktericid und ist wohl für differentialdiagnostische Zwecke von grosser Bedeutung, therapeutisch aber ebenso wenig wie das baktericide Choleraserum verwertbar. Chantemesse stellte aus Typhuskulturen ein lösliches Gift dar, mit dem er Pferde immunisirte; das so gewonnene Serum soll angeblich antitoxische Wirkungen haben, doch sind darüber noch weitere Versuche abzuwarten.

Pneumonie.

A. Fränkel hatte schon im Jahre 1886 beobachtet, dass Kaninchen, die der Einspritzung einer schwachen Dosis Pneumokokkenkultur widerstanden hatten, gegen eine tötliche Dosis widerstandsfähig blieben. Darauf konstatirte Netter, dass man dasselbe Resultat wie durch die Einspritzung virulenter Kulturen, durch die Injektion abgeschwächter Mikroben erhält. Auch mit den Stoffwechselprodukten der Pneumokokken wurden Immunisirungsversuche gemacht,

so von G. und F. Klemperer mit Bouillonkulturen, die 1—2 Stunden auf 60° erhitzt oder 2—3 Tage bei 41—42 gehalten worden waren. Foà und Carbone fällten die filtrirten Kulturen durch Schwefelammonium und spritzten den erhaltenen Niederschlag in allmählich steigenden Dosen ein. Diese Autoren machten auch den ersten Versuch der Serumtherapie gegen die Pneumokokkeninfektion. Sie konstatirten die Thatsache, dass Mäuse am Leben blieben, die zuvor 2—4 Tropfen Blut eines immunisirten Kaninchens und darauf eine tödliche Dosis Pneumokokkenkultur erhielten; ebenso konnten sie angeblich auch nach der Infektion den Ausbruch der Krankheit verhindern.

Emmerich und Fowitzky immunisirten Kaninchen vermittelst intravenöser Injektion hochgradig verdünnter vollvirulenter Kultur und erhielten so Blutserum und Gewebssaft, welcher bei Mäusen und Kaninchen deutliche immunisirende und heilende Eigenschaften zeigte. Wurde Kaninchen, welche 1, 2 oder $2^1/_2$ Stunden lang Pneumoniekokken inhalirt hatten, Blut oder Gewebssaft von immunisirten Kaninchen injizirt, so erkrankten die Tiere nicht an Pneumonie, selbst wenn die subkutane Injektion des Gewebssaftes erst 12 bis 15 Stunden nach der Inhalation vorgenommen wurde. Mäuse konnten noch 5 Stunden nach der Infektion durch eine Serumeinspritzung gerettet werden. Auf Grund dieser Versuche hofften E. und F., dass es ihnen gelingen werde, mit dem Gewebssaft immunisirter Tiere auch die Pneumonie des Menschen zu heilen oder beim Ausbruch einer Epidemie in einem Gefängnis etc. die Insassen durch Schutzimpfung mit diesem Gewebssaft gegen die Krankheitserreger unempfänglich zu machen.

G. und F. Klemperer erzielten mit ihrem Serum bei Kaninchen noch Heilung 24 Stunden nach der Infektion, zu einer Zeit, wo bereits Fieber eingetreten war und die Mikroben im Blutserum zirkulirten. Die intravenös injizirte Serumdosis betrug 8 ccm. Die ätiologische Identität der durch Pneumokokken erzeugten Erkrankung der Kaninchen mit der Pneumonie des Menschen hielten diese Forscher u. a. dadurch für erbracht, dass das Serum von Pneumonikern nach der Krise sich wiederholt als heilkräftig gegen die Pneumokokken-Infektion der Kaninchen zeigte. Die Versuche, welche mit dem Serum immunisirter Kaninchen an 6 Pneumoniefällen beim Menschen angestellt wurden, schienen ermutigend. Das Serum selbst erwies

sich als unschädlich. In allen Fällen traten 6—12 Stunden nach der Injektion von 4—6 ccm Serum bedeutende Temperaturabfälle auf mit Verlangsamung des Pulses und der Atmung; viermal erreichte die Temperatur 37 , zweimal blieb sie dauernd normal, in den anderen Fällen stieg sie nach durchschnittlich 6 Stunden wieder an. Bei zwei Typhösen wurde die Fieberkurve durch die Injektion des Pneumoniekokken-Serums nicht im Geringsten beeinflusst. Während die erstangeführten Forscher die Wirkung des Serums als eine baktericide annahmen, hielten Klemperer diese für eine antitoxische. Das Serum sollte das von den Pneumokokken gebildete Toxin neutralisiren. Dies konnte jedoch Issaëff und Bonome nicht bestätigen, vielmehr zeigten dieselben, dass es sich ausschliesslich um eine baktericide Wirkung handelt. Es liess sich auch eine deutliche agglutinirende Wirkung des Serums feststellen; die Pneumokokken bildeten im Immunserum am Boden des Glases ein Häutchen und liessen die Flüssigkeit klar, während normales Serum gleichmässig getrübt wurde.

Eingehende Versuche machte Mennes, zum Teil auch an Pferden, mit anfangs erhitzten, später vollvirulenten Bouillonkulturen. Das so erhaltene Serum hatte sowohl schützende und heilende Eigenschaften gegen die Pneumokokken selbst (angeblich auf Phagocytose beruhend) als auch antitoxische Wirkung gegen das in Bouillon gebildete lösliche Toxin. Diese Versuche berechtigen zu der Hoffnung, dass es vielleicht gelingen wird, ein für die Serumbehandlung beim Menschen brauchbares Serum zu erhalten. Die seither ausgeführten diesbezüglichen Versuche sind ohne praktisches Resultat geblieben.

Staphylokokken-Infektionen.

Von verschiedener Seite wurden Immunisirungsversuche mit Staphylokokken gemacht. Viquerat fand bei solchen Versuchen, dass keimfreie, filtrirte Bouillonkulturen des Staphyl. aureus nicht für Immunisirungszwecke angewendet werden konnten, da man es hier nicht mit einer spezifischen Giftbildung zu thun hat. Das sterile Filtrat enthält allerdings pyogene Substanzen, doch kein spezifisches Gift, keine Toxine; Giftfestigung ist also unmöglich. Daher wurden Bouillonkulturen von Staphyl. aureus mit abnehmenden Dosen von Jodtrichlorid versetzt und damit alle 2 bis 3 Tage Ziegen subkutan an der Brustseite injizirt; nach 3 Wochen wurde eine vollvirulente Kultur

ohne Jodtrichloridzusatz vollkommen reaktionslos vertragen. Zuletzt konnten 20 bis 30 ccm Osteomyelitiseiter subkutan ohne Reaktion injizirt werden. Auf diese Weise erhielt Viquerat ein Serum mit einem Wert von 1 : 500000, denn 0.005 Staphylokokkenheilserum genügten, um die tödliche Minimaldosis beim Kaninchen unschädlich zu machen.

Mit einem solchen Serum machte V. Versuche an Menschen mit Staphylokokkeninfektionen und beobachtete angeblich einen Einfluss auf die Entzündungserscheinungen, insbesondere Verschwinden der Lymphangitis. Doch sind die mitgeteilten Fälle keineswegs beweisend für eine Serumwirkung.

Petersen machte eingehende Versuche über Staphylokokkenimmunisirung. Er beobachtete beim Menschen nach dem Überstehen einer Staphylokokkeninfektion, beim Versuchstiere nach wiederholten Injektionen von Staphylokokkenkulturen im Blute Schutzstoffe, die sich dadurch nachweisen liessen, dass das Blut dieser Menschen und Tiere Kaninchen gegen hochvirulente Staphylokokken schützte. Allerdings handelte es sich dabei um keinen besonders hohen Impfschutz, da er das $1^1/_2$ bis 2fache der tödlichen Dosis nicht überstieg.

Für die Herstellung eines Serums benützte P. gleichfalls abgetötete oder lebende Staphylokokkenkulturen. Die Versuchstiere (Kaninchen und Ziegen) wurden im letzteren Falle mit anfangs abgeschwächten und dann vollvirulenten Kulturen immunisirt. Doch liess sich die Immunität nicht besonders hochtreiben, da die am stärksten immunisirten Tiere nicht mehr als die 2fache tödliche Dosis vollvirulenter Kultur ertrugen. Dementsprechend war auch die Produktion der Schutzstoffe keine besonders reichliche. Über ein gewisses Mass hinaus konnte auch durch monatelang fortgesetzte Behandlung die Schutzkraft des Blutserums nicht mehr wesentlich gesteigert werden. Mit einem so gewonnenen Ziegenserum konnten Mäuse gegen eine sonst sicher tödliche Dosis vollvirulenter Staphylokokkenkultur geschützt werden und es gelang auch noch die Tiere zu retten, wenn das Serum 6—12 Stunden nach der Infektion eingespritzt wurde. Allerdings konnte auch mit noch so grossen Serumdosen nicht gegen mehr als die 2fache tödliche Dosis geschützt werden. Es ist daher der Ansicht von P., dass die bis jetzt vorhandenen Staphylokokkensera zur Verwendung beim Menschen noch durchaus nicht geeignet sind, nur beizustimmen; sind doch nach

einer Berechnung von P. — gleichgünstige Verhältnisse wie im Tierexperiment vorausgesetzt — schon zur Immunisirung für einen Menschen von 60—70 kg Gewicht 350—700 ccm des bis jetzt hergestellten hochwirksamsten Serums notwendig.

Obgleich das Staphylokokkenserum in Reagenzglasversuchen keine baktericiden Eigenschaften zeigt, so ist dasselbe doch nach Petersen als ein antibakterielles und jedenfalls als kein antitoxisches Serum aufzufassen, da die allerdings sehr geringe Giftfestigkeit der am höchsten immunisirten Tiere auch durch hohe Serumdosen sich nicht auf andere Tiere übertragen lässt.

Nach van de Velde verdankt der Staphylokokkus aureus seine pathogenen Eigenschaften der Produktion eines besonderen Giftes, des Leukocidins (vgl. S. 37), welches einen zerstörenden Einfluss auf die weissen Blutkörperchen ausübt. Dem gegenüber bildet sich im Körper gegen Staphylokokken immunisirter Kaninchen eine Substanz, die die Wirkung des Leukocidins zu paralysiren im stande ist, das Antileukocidin; dieses findet sich als spezifischer Schutzkörper im Blutserum der Tiere. Die immunisirende Wirkung dieses Schutzstoffes beruht nach van de Velde auf der Fähigkeit, die Leukocyten vor dem Zerfall zu schützen und damit in ihrer antibakteriellen Thätigkeit zu fördern. Doch ist noch keineswegs erwiesen, ob Kaninchen, bei denen sich Antileukocidin gebildet hat, auch gegen die lebenden Staphylokokken immun sind.

Rinderpest.

Kolle und Turner gewannen, wie früher erwähnt, bei Rindern durch Injektion allmählich steigender Dosen von virulentem Rinderpestblut (bis zu 4 Liter) ein hochwirksames Serum, welches gleichzeitig mit Rinderpestblut injizirt, einen lange dauernden Impfschutz verleiht (Simultanmethode). Dieses Serum hat nach den Erfahrungen dieser Autoren auch deutliche kurative Eigenschaften, wenn es in Dosen von 20—50 ccm injizirt wird. Von 3318 mit Serum behandelten Tieren starben 455 = 13,9 %, während sonst die Mortalität bei Rinderpest 85 %, meist 90—95 % beträgt. Eine grosse Anzahl dieser Tiere war bereits vor der Injektion sichtlich krank. Auch hierbei zeigte sich, dass der Erfolg der Serumbehandlung steigt und fällt, je nachdem dieselbe früh oder spät nach dem Anfang der Krankheit begonnen wird. Die Heilung kann nur dann mit einiger

Sicherheit erwartet werden, wenn das Serum innerhalb der ersten 3 Tage nach Beginn des Fiebers den kranken Tieren injizirt wird.

Vom theoretischem Standpunkte aus betrachtet, sind diese Erfolge der Serumtherapie bei Rinderpest deshalb sehr bemerkenswert, da antitoxisch wirkende Substanzen in dem Rinderpestserum nicht nachgewiesen werden konnten, sondern nur spezifisch baktericide, die den Gesetzen der anderen baktericiden Sera, wie Cholera- und Typhusserum, in ihrem sonstigen Verhalten unterliegen. Das Rinderpestserum ist also das einzige baktericide Serum, dessen Heilwirkung praktisch verwertbar und bewiesen ist.

Tollwut.

Babes und Lepp zeigten zuerst, dass das Blut gegen Wut immunisirter Hunde auf andere Tiere übertragen immunisirend wirkt. Die Hunde waren $1\frac{1}{2}$—2 Jahre lang fortwährend reichlich geimpft und 4—6mal mittelst Trepanation mit fixem Virus infizirt worden. 10 g Blut oder Blutserum dieser Tiere wurde 14 Tage lang täglich Hunden subkutan, manchmal auch intravenös injizirt und hierauf die Hunde mittelst Trepanation infizirt. Der grösste Teil der so behandelten Hunde überlebte die Infektion oder aber die Tiere erlagen weit später als die Kontrollhunde, welche immer an typischer Wut zu Grunde gingen. Auch nach erfolgter Infektion mittelst Bisses und selbst mittelst Trepanation konnte der grösste Teil der Hunde durch die Seruminjektion geschützt werden. Diese Methode, kombinirt mit der Pasteur'schen Schutzimpfung, benutzte Babes auch beim Menschen, doch bietet dieselbe keine Vorteile vor der bewährten Pasteur'schen Impfung.

Calabrese konnte überhaupt im Blute von Hunden, die nach der Pasteur'schen Methode immunisirt waren, keine immunisirende Kraft beobachten, dagegen hatte das Serum von Kaninchen, die stark immunisirt worden waren, schützende Wirkungen gegen das Strassenvirus und das Virus fixe.

Frantzius beobachtete, dass eine Mischung von Galle eines tollwutkranken Tieres und der tödlichen Dosis von Virus fixe subdural verimpft Kaninchen vor der Erkrankung schützte, doch handelt es sich dabei, wie Vallée zeigte, um keine spezifische antitoxische Wirkung.

Febris recurrens.

Um über die spezifisch baktericide Wirkung des Blutes bezw. des Blutserums von Recurrenskranken Aufschluss zu erhalten, ging Gabritschewsky in der Weise vor, dass er von dem frisch entnommenen Blute eines Fiebernden, welches reichliche Mengen lebender und beweglicher Spirillen enthält, ein kleines Tröpfchen auf einen Objektträger brachte und mit einem gleich grossen Tropfen des zu untersuchenden Serums sorgfältig vermischte; zur Kontrolle wurde normales Serum verwendet. Während bei der Anwendung des letzteren die Spirillen viele Tage lang ihre gewöhnliche Form und volle Beweglichkeit bewahrten, tötete das Blutserum eines Menschen, der eben einen Fieberanfall überstanden hatte, die Spirillen nach kurzer Zeit, häufig nach 2—3 Stunden, ab oder veränderte dieselben wenigstens in sehr charakteristischer Weise. Sie wurden unter dem Einfluss des baktericiden Serums unbeweglich, quollen auf und nahmen eine eigentümliche körnige Beschaffenheit an.

Untersuchungen, die in dieser Weise mit dem Blutserum von Menschen in verschiedenen Stadien der Erkrankung vorgenommen wurden, zeigten, dass die baktericiden Eigenschaften erst gegen das Ende des einzelnen Fieberanfalles zur Entwickelung gelangten, mit dem kritischen Temperaturabfall ihren Höhepunkt und zwar gleichfalls in kritischer Weise erreichten und nun ganz allmählich wieder verloren gingen. Vor einem neuen Fieberanfall pflegte die baktericide Wirkung des Blutes wieder annähernd zu normalen Grenzen zurückgekehrt zu sein.

Auch das Blut von Affen, die künstlich mit spirillenhaltigem Blute infizirt wurden und an Recurrens erkrankten, besass vor dem Anfall und während desselben äusserst schwache, nach demselben sehr ausgesprochene spirillenfeindliche Eigenschaften. Gleichzeitig war das Tier immun geworden; eine mehrfach versuchte Infektion mit Recurrensblut blieb ohne Erfolg. Durch kurzes Erhitzen auf 60° wurde das Blut seiner baktericiden Wirkung vollkommen beraubt.

Auf Grund dieser Beobachtungen hielt G. die Bekämpfung des Rückfallfiebers auf dem Wege der Serumbehandlung nicht für aussichtslos. Er stellte bei Pferden ein antispirochaetes Serum in der

Weise her, dass den Tieren spirillenhaltiges Blut injizirt wurde. Das so gewonnene Serum zeigte bakterieide Eigenschaften gegenüber den Spirillen. Versuche mit diesem Serum von Gabritschewsky und Loewenthal ergaben angeblich günstige Resultate.

Wie wir sehen, ist die therapeutische Wirkung einer Reihe der letzterwähnten Serumarten sehr zweifelhaft; vollständig wirkungslos sind aber einige andere, von verschiedenen Seiten empfohlene Sera, wie das Syphilisserum (Tommasoli, Hericourt und Richet), das Gelbfieberserum (Sanarelli) und das Lepraserum (Carrasquilla) u. a. Wenn bei diesen Serumarten anscheinend günstige Erfolge von manchen Seiten beobachtet wurden, so handelt es sich dabei sicher nicht um eine spezifische Wirkung, sondern höchst wahrscheinlich um eine solche des normalen Serums. Dieses scheint nämlich in gewissen Fällen, in grossen Dosen injizirt, eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsprozesses zu bewirken. So übten bei der Nachprüfung des Marmoreck'schen Streptokokkenserums durch Petruschky wiederholte Dosen normalen Pferdeserums (50—100 ccm pro die) mit oder ohne Phenolzusatz anscheinend einen mildernden Einfluss auf menschliche Streptokokkeninfektionen aus. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Diphtherie gemacht. Ein sicheres Urteil hierüber dürfte nur durch zahlreiche Nachprüfungen zu gewinnen sein. Übrigens kommen auch bei der Injektion eines solchen normalen Serums die beim Diphtherieserum erwähnten Nebenerscheinungen zur Beobachtung.

Endlich sind noch die Versuche von Weisbecker zu erwähnen, welcher bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Masern, Scharlach, Typhus, Pneumonie und Diphtherie) Heilversuche mit menschlichem Rekonvalescentenserum ausführte. Das Blut wurde kurz nach der völligen dauernden Entfieberung dem Rekonvalescenten entnommen und das daraus gewonnene Serum in Mengen von 10 ccm dem Kranken injizirt. Wiederholt wurde angeblich eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der Krankheit beobachtet, doch ist die Zahl der Behandelten für eine Beurteilung des Wertes dieser Methode noch viel zu gering.

Wenn wir die bis jetzt erzielten Erfolge der Serumtherapie überblicken, so müssen wir zugeben, dass die bei der Diphtherie erzielten so günstige Resultate bei anderen Infektionskrankheiten mit

ganz wenigen Ausnahmen nicht erreicht wurden und es ist zunächst auch keine Aussicht vorhanden, dass diese Resultate besser werden. Der Grund liegt jedenfalls zum Teil darin, dass man dabei rein schematisch nach dem Vorbild der Diphtherie- und Tetanusimmunisirung verfuhr, während für jede einzelne Krankheit die Methode erst genau ausprobirt werden müsste.

Litteratur.

Abel. Über die Schutzkraft des Blutserums von Diphtheriekonvalescenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen. Centralbl. für Bakt., Bd. XVII. 1895.

Arndt. Die bisherigen Erfolge der Anwendung des Behring'schen Tetanusantitoxins in der Veterinärmedizin. Deutsche med. Wochenschrift 1898.

Aronson. Die Grundlagen und Aussichten der Blutserumtherapie. Berliner Klinik. 1894.

— Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und die immunisirende Substanz des Blutserums. Berl. klin. Wochenschrift. 1893.

Baginsky. Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus in Berlin. Berlin 1895.

Bang. Die Verwendung des Tuberkulins in dem Kampfe gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin XXII. 1896.

Baumgarten und Walz. Über den Heilwert des neuen Koch'schen Tuberkulins etc. Centralblatt f. Bakt. Bd. XXII. 1898.

Baumgarten. Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Berl. klin. Wochenschrift 1899.

Beck. Über die diagnostische Bedeutung des Koch'schen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschrift 1899.

Béclère, Chambon et Ménard. Le pouvoir antivirulent du sérum de l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale ou variolique. Annales de l'Institut Pasteur 1899.

Behring. Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt f. klin. Med. 1888.

— und Nissen. Über bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. VIII. 1890.

— und Kitasato. Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.

— Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.

— Über Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Zeitschr. f. Hyg. Bd. IX. 1890.

— Die Blutseruntherapie bei Diphtherie und Tetanus. Dieselbe Zeitschr. Band XII. 1892.

— und Wernicke. Über Immunisirung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie. Ebenda.

— Über Immunisirung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. Ebenda.

— und Frank. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1892.

— Die Blutserumtherapie I, II. Leipzig 1892.

— und Knorr. Über den Immunisirungswert und Heilwert des Tetanusheilserums bei weissen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIII. 1893.

— Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893.

— Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1893.

Behring. Infektion und Desinfektion. Leipzig 1894.
— und Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschrift 1895.
— Antitoxin-therapeutische Probleme. Fortschritte der Medizin. 1898.
— und Ransom. Über Tetanusgift und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Einzel-Abteilung des Lehrbuches der allg. Therapie von Eulenburg und Samuel. Wien 1899.
Beumer und Peiper. Über die immunisirende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Zeitschr. für klin. Medizin. 1895.
Bitter. Über die Haffkine'sche Schutzimpfung gegen Pest etc. Zeitschrift für Hyg. Bd. XXX. 1899.
Bordet. Mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'Institut Pasteur. 1890.
— Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. Dieselbe Zeitschr. 1897.
— Le mécanisme de l'agglutination. Dieselbe Zeitschrift 1899.
Brieger, Kitasato und Wassermann. Über Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
— und Ehrlich. Über Übertragung von Immunität durch Milch. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
— und Ehrlich. Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisirter Tiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XIII. 1893.
— und Cohn. Beiträge zur Konzentrirung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XV. 1893.
— und Boer. Über Antitoxine und Toxine. Zeitschr. f. Hyg. 1896.
— — — Über die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. Deutsche med. Wochenschrift. 1896.
Buchner. Über bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. V. und VI. 1889.
— Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und des Blutserums. Archiv f. Hyg. Bd. X. 1890.
— Über Hemmung der Milzbrandinfektion und das aseptische Fieber. Berliner klinische Wochenschrift. 1890.
— Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
— Tuberkulinreaktion durch Proteine nicht spezifischer Bakterien. Münchener med. Wochenschrift. 1891.
— Über Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Wochenschr. 1893.
— Beruht die Wirkung des Behring'schen Heilserums auf Giftzerstörung? Berliner klinische Wochenschrift. 1894.
— Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschr. 1894.
— Schutzimpfung u. andere individuelle Schutzmassregeln. Penzoldt-Stintzing Handbuch der speziellen Therapie innerer Krankheiten. Bd. I. Jena 1898.
— Die Gewinnung der aktiven löslichen Zellprodukte für den Chemismus der Zelle. Münch. med. Wochenschr. 1897.
— Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Ebendaselbst.
— Über die Phagocytentheorie. Ebendaselbst.
— Über die Schutzvorrichtungen des Organismus und deren Beeinflussung zum Zweck der Abwehr von Infektionsprozessen. Münchener med. Wochenschrift 1899.
Calmette. Contribution à l'etude des venins, des toxins et des sérums antitoxiques. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895.
— Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux. Ebendaselbst.
Denys und van de Velde. Sur la production d'une antileukocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. La Cellule XI.
Dieudonné. Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum etc. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XIII. 1897.

Dieudonné. Über die Resultate der Yersin'schen und Haffkine'schen Immunisirungs- und Heilungsversuche bei Pest. Münch. med. Wochenschr. 1898.
Doenitz. Über das Antitoxin des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
Ehrlich. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. 1. Über Ricin. 2. Über Abrin. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
— Über Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XII. 1892.
— und Wassermann. Über die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
— Kossel und Wassermann. Über Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschritte der Medizin. 1897.
— Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Klinisches Jahrbuch. 1897.
Emmerich und Fowitzky. Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münchener med. Wochenschr. 1891.
— und Mastbaum. Die Ursache der Immunität, die Heilung von Infektionskrankheiten, speziell des Rotlaufs der Schweine und ein neues Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. Archiv f. Hyg. 1891.
— und Tsuboi. Versuch der Immunisirung von Schweinen gegen Rotlauf. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1893.
— und Loew. Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXI. 1899.
Escherich. Diphtherie, Croup und Serumtherapie. Wien 1895.
von Fodor. Über die Alkalicität des Blutes und Infektion. Centralblatt für Bakteriol. Bd. XVII. 1895.
Flügge. Grundriss der Hygiene. Leipzig 1897.
Fraenkel, C. Immunisirungsversuche bei Diphtherie. Berliner klin. Wochenschrift. 1890.
— Über den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
Fraser. Über das Immunisiren von Tieren gegen das Gift der Kobra und anderer Schlangen und die Eigenschaften des Blutserums der immunisirten Tiere als Gegengift. British med. Journal. 1895. Refer. Deutsche Medizinal-Zeitung. 1895.
Funck. La Sérothérapie antidiphthérique. Brüssel 1896.
Gaffky, Pfeiffer, Sticker und Dieudonné. Bericht über die Thätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission. Arbeiten au dem K. Gesundheitsamt. Bd. XVI. 1899.
Gruber und Durham. Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr. 1896.
— Über aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus etc. Wiener klinische Wochenschrift. 1896.
— Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münchener med. Wochenschrift. 1897.
— Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Wochenschr. 1899.
Haffkine. The plague prophylactic. Indian Medical Gazette. 1897.
Hahn. Über die Beziehung der Leukocyten zur bakterienden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hyg. Bd. XXV. 1896.
— Über die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXVIII. 1897.
— Immunisirungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897.
Hell. Immunisirungsversuche mit Blutserum gegen Brustseuche. Zeitschrift für Veterinärkunde. 1892.
Héricourt et Richet. Sérotherapie dans la Syphilis. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895. Refer. Centralblatt f. inn. Medizin. 1895.

Héricourt et Richet. Experiences sur la sérothérapie dans la Tuberculose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895.
Henbner. Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit Behring'schem Heilserum. Leipzig 1895.
Huber. Tierversuche mit dem neuen Tuberkulin Koch's. Berl. klin. Wochenschrift. 1898.
Hutyra. Schutzimpfungen gegen Milzbrand und Rotlauf der Schweine. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde. Bd. VI.
Issaëff. Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XVI. 1894.
Janowski. Vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung der Stärke des Behring'schen und Roux'schen Heilserum. Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. XVII. 1895.
Kasper. Immunität der Tiere. Ergebnisse der allg. Ätiologie der Menschen- und Tierkrankheiten von Lubarsch und Ostertag. 1896.
Kempner. Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXVI. 1898.
Kitasato. Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschrift für Hygiene. Bd. X. 1891.
Kitt. Über Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. V. 1893.
— Serumimpfung gegen Rauschbrand. Dieselbe Zeitschrift. 1899.
Klemensiewicz und Escherich. Über einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. Centralblatt für Bakteriol. Bd. XIII. 1893.
Klemperer, G. und F. Versuche über Immunisirung und Heilung bei der Pneumokokken-Infektion. Berl. klin. Wochenschr. 1891.
Knorr. Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift. Marburg 1895.
— Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper etc. Fortschritte der Medizin. 1897.
— Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münchener med. Wochenschrift. 1898.
— Die Tetanuserkrankung und ihre Bekämpfung. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. X. 1898.
Koch, R. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.
— Über neue Tuberkulinpräparate. Dieselbe Zeitschrift. 1897.
— Berichte über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche med. Wochenschrift. 1897.
Köhler. Zum gegenwärtigen Stand der Serumtherapie des Tetanus. Munch. med. Wochenschrift 1899.
Kohlstock. Die sanitären Massnahmen gegen Rinderpest etc. Centralblatt für Bakteriologie. 1897.
Kolle. Die aktive Immunisirung gegen Cholera nach Haffkine's Verfahren in Indien ausgeführt. Centralblatt f. Bakteriologie XII. 1896.
— Zur aktiven Immunisirung des Menschen gegen Cholera. Ebendaselbst.
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschrift 1897.
— und Turner. Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
— Beiträge zur Serotherapie. Berliner klin. Wochenschrift. 1899.
Kossel, H. Die Behandlung der Diphtherie mit Behring's Heilserum. Berlin 1895.
— Zur Kenntnis des Diphtheriegiftes. Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. XIX. 1896.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berliner klin. Wochenschrift. 1898.

Kraus und Buswell. Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Pyocyaneuskulturen. Wiener klin. Wochenschrift. 1894.
Kraus, R. Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera etc. Wiener klin. Wochenschrift 1897.
Kruse. Immunität etc. in Flügge: Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig 1896.
Landerer. Die Behandlung der Tuberkulose mit Zimmtsäure. Leipzig 1898.
Landonzy. Sérotherapie. Paris 1898.
von Lingelsheim. Ätiologie und Therapie der Streptokokken-Infektionen. Berlin 1899.
Loeffler und Abel. Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus- und Coli-immuner Tiere. Centralblatt für Bakteriologie. Band XIX. 1896.
— und Frosch. Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Wochenschrift 1899.
Loewy und Richter. Über den Einfluss von Fieber und Leukocytose auf den Verlauf von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
— Über Änderungen der Blutalkaleszenz bei Änderungen im Verhalten der Leukocyten. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
Lorenz. Ein Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerotlauf. Centralblatt f. Bakt. Bd. XIII. 1893.
— Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisirter Tiere hergestellten Impfpräparates. Centralbl. f. Bakt. Bd. XV. 1894.
— Die Bekämpfung des Schweinerotlaufs durch Schutzimpfung. Centralblatt f. Bakteriologie. Band XX. 1896.
Lustig und Galeotti. Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
Marx. Die Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten. Klin. Jahrbuch Bd. VII. 1899.
Mennes. Das Antipneumokokken-Serum etc. Zeitschrift für Hygiene. Band XXV. 1897.
Metschnikoff. Études sur l'immunité. Annales de l'institut Pasteur. 1891 und 1892.
— L'état actuel de la question de l'immunité. Dieselbe Zeitschr. 1894.
— Roux et Taurelli-Salimbeni. Toxine et antitoxine cholérique. Dieselbe Zeitschr. 1896.
— Sur la peste bubonique. Dieselbe Zeitschr. 1897.
— Immunität. Weyl's Handbuch der Hygiene. Jena 1897.
Müller. Der Milzbrand der Ratten. Fortschritte der Medizin. 1893.
Neufeld. Treten im menschlichen Blute nach überstandener Streptokokkenkrankheit Antikörper auf? Deutsche med. Wochenschr. 1897.
Nissen. Zur Kenntnis der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. VI. 1889.
Nuttall. Experimente über den bacillenfeindlichen Einfluss des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. Bd. IV. 1888.
Orlowski. Über die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums bei Kindern. Deutsche med. Wochenschrift. 1895.
Pawlowsky. Über die Heilung des Milzbrandes mit künstlicher Leukocytose. Refer. Centralblatt für Chirurgie. 1894.
Petersen. Über Immunisirung und Serumtherapie bei der Staphylomykose. Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie. Band XIX. 1897.
Petruschky. Die Einwirkungen des lebenden Froschkörpers auf den Milzbrandbacillus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VII. 1889.
— Über Antistreptokokkenserum. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXII. 1896.

Petruschky. Die wissenschaftlichen Grundlagen und die bisherigen Ergebnisse der Serumtherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. Leipzig 1898.
— Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Referat erstattet auf der 71. Naturforscherversammlung. Gesundheit 1899.
Pfeiffer, R. und Wassermann. Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— und Issaëff. Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XVII. 1894.
— R. Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera mit Hilfe der Immunisirung. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XIX. 1895.
— Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschrift. 1894.
— Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hygiene. Band XX. 1895.
— Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— R. und Vagedes. Beiträge zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen. Centralblatt für Bakteriologie. 1896.
— und Kolle. Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und im Reagenzglase. Centralblatt für Bakteriologie. 1896.
— — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— und Marx. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Cholera-Antikörper. Deutsche med. Wochenschrift 1898 und Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXVII. 1898.
— — Über Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konservirtem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
Ransom. Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
Richter. Histologische Untersuchungen über die Einwirkung der Zimmtsaure auf tuberkulöse Kaninchen. Virchow's Archiv. Bd. 133.
Richter und Spiro. Über die Wirkung intravenöser Zimmtsäureinjektion auf das Blut. Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 34. 1894.
Roemer. Tuberkulin durch Bakterienextrakte. Wien. klin. Wochenschr. 1891.
Rotter. Ein mit Tetanusheilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf Deutsche med. Wochenschr. 1893. und Behring: Blutserumtherapie II.
Roux et Yersin. Contribution à l'étude de la diphthérie. Annales de l'Inst. Pasteur. 1888 und 1889.
— et Vaillard. Contribution à l'étude du tétanus. Annales de l'Institut Pasteur. 1893.
Roux. Sur les sérums antitoxiques. Communication faite au congrès de Budapest. Annales de l'Inst. Pasteur. 1894.
— et Martin. Etude de la diphthérie (sérum-therapie). Ebendaselbst.
— Martin et Chaillou. 300 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthérique. Ebendaselbst.
Rumpf. Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen des Bac. pyocyaneus. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
Schneidemühl. Die Blutserumimpfungen und die bisherigen Erfolge ihrer Anwendung zum Schutze und zur Heilung von Tierseuchen. Tiermedizinische Vorträge. Band III, Heft 6. 1894.
Schütz. Die Lungenseucheimpfung und ihre Antiseptik. Festschrift für Virchow. 1891.
— Versuche zur Immunisirung von Pferden und Schafen gegen Tetanus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
Semmer. Sur la valeur diagnostique, prophylactique et thérapeutique de la malléine et d'autres substances. Arch. de sciences biol. publ. par l'Inst. imp. de méd. exper. à St. Petersbourg. Refer. Cent. für Bakt. Bd. XVII, Nr. 9—10.

Slawyk. Über die Immunisirung kranker Kinder mit Behring'schem Heilserum. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
Sobernheim. Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvalescenten. Hygienische Rundschau. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über die Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschrift für Hyg. Band XXV. 1898.
— Untersuchungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berliner klin. Wochenschr. 1898 und Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
Spengler. Über Lungentuberkulose und bei ihr vorkommende Mischinfektionen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
Stern. Über die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körperflüssigkeiten auf pathogene Mikroorganismen. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XVIII.
— Über Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
— Die Wirkungen des menschlichen Blutserums auf die Typhusinfektion. Zeitschrift für Hyg. Bd. XVI. 1894.
— Über Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschrift. 1897.
Stroebe. Über die Wirkung des neuen Tuberkulins TR auf Gewebe und Tuberkelbacillen. Jena 1898.
Tizzoni und Cattani. Über die Eigenschaft des Tetanusantitoxins. Centralblatt für Bakt. Bd. IX. 1891.
— Weitere experimentelle Untersuchungen über die Immunität gegen Tetanus. Berl. klin. Wochenschr. 1893.
Trumpp. Das Phaenomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. Archiv für Hygiene. Bd. 33. 1898.
Vaillard. Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanus. La Semaine médicale. 1891.
— De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanus sur le virus de cette maladie. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892.
Van de Velde. Contribution à l'immunisation de lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogène. Annales de l'Institut Pasteur. 1896.
— Beitrag zur Kenntnis der antitoxischen und antiinfektiösen Wirkung des Antidiphtherieserums Centralblatt für Bakteriologie 1897.
— Über den gegenwärtigen Stand der Frage nach den Beziehungen zwischen den baktericiden Eigenschaften des Serums und der Leukocyten. Centralblatt für Bakteriologie 1898.
Voges. Die Cholera-Immunität. Zusammenfassende Übersicht. Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. XIX. 1896.
— Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Jena 1897.
— Kritische Studien und experimentelle Untersuchungen über die Bakterien der haemorrhagischen Septikaemie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIII. 1897.
— und Schütz. Über Impfungen zum Schutze gegen den Rotlauf des Schweines etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXVIII. 1898.
Wassermann, A. Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— Über Konzentrirung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisirter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
— Über die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIX. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXII. 1896.
— Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie vermittelst antitoxisch und bakteriecid wirksamer Serumarten. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— Über eine neue Art von Immunität. Berliner klin. Wochenschr. 1898.
— Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Ebendaselbst.
— und Takaki. Über tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystems. Ebendaselbst.
— M. Pneumokokkenschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1899.

Weisbeck. Wie gewinnen wir Blutserum zu Heilzwecken von menschlichen Rekonvalescenten? Münchener med. Wochenschr. 1899.
Wernicke. Über die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherie-Immunität. Festschrift. Berlin 1895.
Widal. Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. La Semaine médic. 1896
Wyssokowitch und Zabolotny. Recherches sur la peste bubonique. Annales de l'Institut Pasteur. 1897.
Yersin, Borrel et Calmette. La peste bubonique. Dieselbe Zeitschrift. 1895.
Yersin. Sur la peste bubonique (Sérothérapie). Dieselbe Zeitschrift 1897.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Leipzig. Druck von Grimme & Trömel.